MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr MYOZYME®

Alglucosidase alpha
(alpha glucosidase acide recombinante humaine)

Lyophilisat
Flacon de 50 mg

Traitement enzymatique substitutif

Genzyme Canada, une division de Sanofi-Aventis Inc.
800–2700 boul Matheson est, tour ouest
Mississauga ON
L4W 4V9 CANADA
www.genzyme.ca

Date d'approbation :
05 novembre 2014

Date d'approbation :
N° de contrôle : 173862

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE 3
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES 10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 24
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION 24
SURDOSAGE 27
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 27
CONSERVATION ET STABILITÉ 34
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 34

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 36
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 36
ESSAIS CLINIQUES 38
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 46
TOXICOLOGIE 47
RÉFÉRENCES 53

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 54

[Pr] MYOZYME®

Alglucosidase alpha
alpha glucosidase acide recombinante humaine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intraveineuse	Solution stérile/50 mg	Aucun ingrédient non médicamenteux cliniquement important. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES POSOLOGIQUES, la COMPOSITION ET le CONDITIONNEMENT**.

DESCRIPTION

MYOZYME® (alglucosidase alpha) est une forme commune de l'enzyme humaine α-glucosidase acide (GAA) produite au moyen de la technologie de recombinaison de l'ADN sur une lignée de cellules ovariennes de hamster chinois. L'alglucosidase alpha dégrade le glycogène en catalysant l'hydrolyse des liaisons glycosidiques α-1,4- et α-1,6 du glycogène des lysosomes.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MYOZYME® (alglucosidase alpha) est indiqué chez les patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en GAA). Il a été démontré que MYOZYME® améliore la survie sans ventilation assistée des patients atteints de la maladie de Pompe infantile par comparaison avec des sujets témoins historiques. Il a également été démontré que MYOZYME® stabilise le pourcentage de capacité vitale forcée prévu chez les patients atteints de la maladie de Pompe tardive. La survie sans ventilation assistée des patients atteints de la maladie de Pompe tardive n'a pas été évaluée (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

MISE EN GARDE

RISQUE DE RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES

L'EXISTENCE D'UN RISQUE DE RÉACTIONS ANAPHYLACTIQUES MENAÇANT LE PRONOSTIC VITAL, Y COMPRIS DE CHOC ANAPHYLACTIQUE, A ÉTÉ CONSTATÉE CHEZ CERTAINS PATIENTS PENDANT LA PERFUSION DE MYOZYME®.

LORS DE L'ADMINISTRATION DE MYOZYME®, PRÉVOIR DES MESURES D'ASSISTANCE MÉDICALE EN RAISON DU RISQUE DE RÉACTIONS SÉVÈRES AUX PERFUSIONS.

RISQUE D'INSUFFISANCE CARDIORESPIRATOIRE
LES PATIENTS ATTEINTS DE LA FORME INFANTILE DONT LA FONCTION CARDIAQUE OU RESPIRATOIRE EST ALTÉRÉE PEUVENT PRÉSENTER UN RISQUE D'AGGRAVATION DE LEUR ALTÉRATION CARDIAQUE OU RESPIRATOIRE EN RAISON DE RÉACTIONS AUX PERFUSIONS. UNE SURVEILLANCE SUPPLÉMENTAIRE PEUT S'AVÉRER NÉCESSAIRE.

Généralités

D'après l'expérience acquise au cours des études cliniques réalisées, il apparaît que les patients souffrant d'une maladie aiguë sous-jacente (p. ex. : une maladie aiguë fébrile comme la pneumonie ou la septicémie, une respiration sifflante/un bronchospasme, une insuffisance cardiaque décompensée, etc.) au moment de la perfusion de MYOZYME® (alglucosidase alpha) présentent un risque accru de réactions liées à la perfusion. Il est important de prendre soigneusement en compte l'état clinique du patient avant l'administration de MYOZYME®.

Carcinogenèse et mutagenèse

Le potentiel carcinogène ou mutagène du MYOZYME® n'a fait l'objet d'aucune étude chez l'animal ni chez l'être humain.

Une seule étude destinée à évaluer les effets de MYOZYME® sur la fertilité ne s'est pas révélée concluante en raison d'une diminution de la fertilité constatée dans l'ensemble des groupes, y compris chez les témoins sous excipient seulement (voir la section **TOXICOLOGIE**).

Effets indésirables cardiaques pendant une anesthésie générale destinée à la mise en place d'un cathéter veineux central

Des précautions doivent être observées lors de la réalisation d'une anesthésie générale chez les patients atteints de la maladie de Pompe infantile. Des cas d'arrêt cardiaque peropératoire suivant une induction anesthésique dans le cadre d'interventions effractives ont été rapportés; certains d'entre eux ont été fatals. L'existence d'une cardiomyopathie hypertrophique sévère chez une personne atteinte de la maladie de Pompe infantile augmente le risque de complications lors d'une anesthésie générale (Ing, 2004, *Paediatr Anaesth).*

Réactions d'hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité significatives :

L'étude de la sécurité lors des essais cliniques et de la période postérieure à la commercialisation a révélé que 1 % des patients environ ont été victimes d'un choc anaphylactique et/ou d'un arrêt cardiaque pendant une perfusion de MYOZYME® et ont dû être réanimés. Certaines de ces réactions étaient médiées par les IgE. En outre, lors d'une étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo chez des patients atteints de la maladie de Pompe tardive, 5 % des patients (3/60) traités avec MYOZYME® ont présenté des réactions anaphylactiques. Deux d'entre elles étaient médiées par les IgE.

Au 12 avril 2006, sur 280 patients traités par MYOZYME® lors d'essais cliniques et de programmes humanitaires d'accès, huit patients (3 %) ont présenté des réactions d'hypersensibilité significatives. Un patient sur 59 patients pédiatriques (environ 2 %) a présenté une réaction d'hypersensibilité ayant menacé son pronostic vital et consistant en un bronchospasme, une diminution de la saturation en oxygène, de la tachycardie, un urticaire et un œdème périorbitaire. Parmi les huit patients, cinq étaient atteints de la maladie de Pompe infantile et trois de la forme tardive. Les réactions d'hypersensibilité significatives se composaient généralement d'une large palette de signes et symptômes. Les symptômes rencontrés chez plus d'un patient étaient notamment le bronchospasme, la diminution de la saturation en oxygène, l'hypotension et l'urticaire. Les autres symptômes étaient des cas uniques d'œdème périorbitaire, de gonflement de la langue, d'œdème angioneurotique, de gêne thoracique, de sensation de boule pharyngée, de tachycardie et d'exanthème. Les réactions sont généralement survenues au cours des trois premiers mois après le début du traitement; les huit patients ont présenté leur première réaction entre la 1re et la 8e perfusion environ. Le temps écoulé entre le début de la perfusion et l'apparition de la réaction s'étalait de quelques minutes après le début de la perfusion jusqu'à 20 minutes (incluses) après la fin de la perfusion. La majorité des réactions était d'intensité modérée ou sévère. La prise en charge des réactions a tout d'abord consisté en une diminution du débit de perfusion et/ou une interruption de la perfusion et en l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de bronchodilatateurs (y compris d'épinéphrine chez deux patients) et/ou d'oxygène. Les huit patients se sont tous rétablis de leurs réactions sans aucune séquelle. Chez deux des huit patients, les réactions ont conduit à l'arrêt définitif des perfusions. Chez les six autres, le traitement par MYOZYME® a été repris en

association, pour la prise en charge des perfusions de cinq patients, avec une prémédication (p. ex. : antihistaminiques, corticostéroïdes et/ou paracétamol). Deux des 8 patients ont présenté des réactions anaphylactiques caractérisées par un angiœdème, une sensation de boule pharyngée et une gêne thoracique, pendant l'étude réalisée en double insu contre placebo chez des patients atteints de la forme tardive. Un troisième patient de l'étude sur la forme tardive a souffert d'une réaction anaphylactique caractérisée par des douleurs et une gêne thoraciques.

D'après l'expérience acquise au cours des études cliniques, il apparaît que les patients souffrant d'une maladie aiguë sous-jacente (p. ex. : une maladie aiguë fébrile comme la pneumonie ou la septicémie, une respiration sifflante/un bronchospasme, une insuffisance cardiaque décompensée, etc.) au moment de la perfusion de MYOZYME® présentent un risque accru de réactions liées à la perfusion. Il est important de prendre soigneusement en compte l'état clinique du patient avant l'administration de MYOZYME® (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). Les patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Pompe peuvent souffrir d'une dysfonction cardiaque et respiratoire susceptible de les prédisposer à un risque plus grand de complications sévères des réactions provoquées par la perfusion.

Les patients doivent être surveillés étroitement pendant les perfusions de MYOZYME®. En cas de réaction d'hypersensibilité significative pendant la perfusion de MYOZYME®, il faut envisager l'arrêt immédiat de la perfusion et instaurer un traitement médical approprié. Lors de l'administration de MYOZYME®, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées (y compris un équipement de réanimation cardio-pulmonaire, en particulier pour les patients présentant une cardiomégalie et ceux dont la fonction respiratoire est fortement atteinte) en raison du risque de réactions d'hypersensibilité significatives. Les patients qui bénéficient à nouveau de l'administration de MYOZYME® après avoir rencontré des réactions d'hypersensibilité doivent faire l'objet d'une surveillance accrue.

Réactions liées à la perfusion :

Au cours de trois études cliniques réalisées sur 59 patients pédiatriques traités par MYOZYME® (AGLU01602, AGLU01702, AGLU02203), 30 patients (51 %) ont présenté des réactions liées aux perfusions. Chez 17 de ces 30 patients (57 %), la première réaction liée aux perfusions est survenue dans les trois premiers mois après le début du traitement. Chez les patients restant (43 %), la première réaction est survenue jusqu'à 95 semaines après le début du traitement. Chez 21 des 30 patients (70 %), les réactions se sont manifestées après plusieurs perfusions : chez les 9 autres patients, elles se sont manifestées après une seule perfusion. Les réactions liées aux perfusions survenues chez $\geq$ 5 % des patients comprenaient l'urticaire, l'exanthème, l'éruption maculo-papulaire, la pyrexie, la raideur, la diminution de la saturation en oxygène, la diminution de la pression artérielle, l'élévation de la pression artérielle, l'élévation de la fréquence cardiaque, les bouffées de chaleur, l'hypertension, la toux, la tachypnée, la tachycardie, l'agitation, l'irritabilité et les vomissements (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). La majorité des réactions liées aux perfusions a été jugée sans gravité et d'intensité légère ou modérée. Deux réactions (accélération de la fréquence cardiaque et pyrexie) ont été jugées sévères. Quatre patients (4/59 = 7 %) ont présenté des réactions sévères liées aux perfusions. Les réactions sévères liées aux perfusions comprenaient les râles, le bronchospasme, la diminution de la saturation en oxygène, la tachypnée, la tachycardie, l'œdème périorbitaire, l'urticaire, l'hypertension, l'élévation de la fréquence cardiaque et la fièvre. La plupart des réactions liées aux perfusions qui ont nécessité une intervention a pu être améliorée par une réduction du débit

de perfusion, une interruption temporaire de la perfusion et/ou l'administration d'antipyrétiques, d'antihistaminiques ou de corticostéroïdes. Tous les patients se sont rétablis de leurs réactions sans aucune séquelle.

Au 12 avril 2006, environ 92 patients sur 280 patients (33 %) traités par MYOZYME® au cours d'essais cliniques et de programmes humanitaires d'accès ont présenté des réactions aux perfusions.

Lors d'une étude réalisée en double insu contre placebo chez des patients atteints de la forme tardive, environ 28 % des patients traités par MYOZYME® ont développé des réactions liées à la perfusion, par rapport à 23 % des patients ayant reçu le placebo. En majorité, ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et ont spontanément disparu. Les réactions à la perfusion signalées chez > 5 % des patients traités par MYOZYME® étaient notamment les céphalées, les nausées, l'urticaire, les vertiges, la gêne thoracique, l'hyperhidrose, les bouffées vasomotrices, l'hypertension et les vomissements.

D'après l'expérience acquise au cours des études cliniques, il apparaît que les patients souffrant d'une maladie aiguë sous-jacente (p. ex. : une maladie aiguë fébrile comme la pneumonie ou la septicémie, une respiration sifflante/un bronchospasme, une insuffisance cardiaque décompensée, etc.) au moment de la perfusion de MYOZYME® présentent un risque accru de réactions liées à la perfusion. Il est important de prendre soigneusement en compte l'état clinique du patient avant l'administration de MYOZYME® (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**). Les réactions aux perfusions sont également plus susceptibles de se produire lorsque le débit de perfusion est rapide. De manière générale, les patients atteints de la forme infantile et ayant reçu la dose la plus élevée de médicament (40 mg/kg) ont présenté une réponse immunitaire plus marquée et ont manifesté un plus grand nombre de réactions liées aux perfusions. Les patients atteints d'une forme avancée de la maladie de Pompe peuvent souffrir d'une dysfonction cardiaque et respiratoire susceptible de les prédisposer à un risque accru de complications sévères aux réactions provoquées par la perfusion.

Au cours d'essais cliniques, certains patients ont été pré-traités par des antihistaminiques, des antipyrétiques et/ou des corticostéroïdes. Des réactions à la perfusion sont survenues chez certains patients après l'administration d'antipyrétiques, d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes.

Les patients doivent être surveillés attentivement pendant les perfusions de MYOZYME®. Des réactions à la perfusion peuvent se produire à tout moment ou peu de temps après la fin de la perfusion de MYOZYME®. Si un patient présente une réaction à la perfusion de MYOZYME®, il doit être pris en charge conformément aux normes thérapeutiques standard qui conviennent au traitement du (des) symptôme(s) rencontré(s). Indépendamment de la prémédication, la diminution du débit de perfusion, l'interruption temporaire de la perfusion et/ou l'administration d'antihistaminiques, d'antipyrétiques et/ou de corticostéroïdes peuvent améliorer les symptômes. En cas de réactions sévères à la perfusion, il faut envisager l'arrêt immédiat de la perfusion de MYOZYME® et prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées, y compris un équipement de réanimation cardio-pulmonaire. En général, les réactions sévères aux perfusions sont prises en charge par l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes, de fluides intraveineux et/ou d'oxygène, selon l'indication clinique. De l'adrénaline a été administrée dans

certains cas de réaction anaphylactique. Les patients ayant présenté des réactions aux perfusions doivent être traités avec prudence lors de la reprise des administrations de MYOZYME®.

Immunogénicité

Dans les études cliniques, la plupart des patients ont développé des anticorps de type IgG dirigés contre l'alglucosidase alpha, typiquement dans les 3 mois suivant le début du traitement. Une séroconversion est donc attendue chez la plupart des patients traités par MYOZYME®. Les patients atteints de la forme d'apparition infantile de la maladie traités par des doses plus élevées d'alglucosidase alpha ont tendance à développer une réponse immunitaire plus robuste et ont éprouvé plus de réactions liées à la perfusion (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, Maladie de Pompe infantile, Immunogénicité**). Il est recommandé de surveiller la formation d'anticorps de type IgG périodiquement. L'effet du développement des anticorps sur l'efficacité à long terme de l'alglucosidase alpha n'est pas entièrement compris.

Il a été observé que certains patients qui développent des titres d'anticorps de type IgG élevés et soutenus, y compris des patients CRIM-négatifs (Cross Reactive Immunologic Material, c'est-à-dire des patients chez qui aucune protéine GAA n'a été détectée par réaction de Western blot), peuvent éprouver une réduction de l'efficacité du traitement clinique. Les causes d'une faible réponse clinique chez certains de ces patients seraient multiples.

Certains des patients atteints de la forme infantile et de la forme d'apparition tardive de la maladie ayant obtenu un résultat d'IgG positif dans les essais cliniques et qui ont été évalués rétrospectivement pour détecter la présence d'anticorps inhibiteurs ont obtenu des résultats positifs à l'inhibition de l'activité enzymatique et/ou à la captation d'enzyme in vitro. Cependant, la pertinence clinique de cette inhibition *in vitro* n'est pas claire (voir les sections **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques, Maladie de Pompe infantile, Immunogénicité et Maladie de Pompe tardive, Immunogénicité**).

Un petit nombre de patients évalués ont obtenu un résultat positif pour les anticorps de type IgE spécifiquement dirigés contre l'alglucosidase alpha; certains d'entre eux ont éprouvé des réactions anaphylactiques. Les tests ont généralement été effectués pour les réactions liées à la perfusion suggérant des réactions d'hypersensibilité. Certains patients ont été de nouveau exposés avec succès en utilisant un débit plus lent et/ou des doses initiales plus faibles et ont continué à recevoir un traitement par de l'alglucosidase alpha sous étroite surveillance clinique.

Plusieurs réactions cutanées sévères à médiation potentiellement immunitaire ont été signalées avec MYOZYME®, y compris des lésions cutanées ulcératives et nécrotiques. Une biopsie de peau réalisée chez un patient atteint de la maladie infantile a révélé la présence de dépôt d'anticorps anti-rhGAA dans la lésion. Un syndrome néphrotique a été observé chez quelques patients atteints de la maladie de Pompe traités avec l'alglucosidase alpha et ayant des titres d'anticorps anti-IgG élevés (≥ 102 400). Chez ces patients, la biopsie rénale correspondait à un dépôt du complexe immun. L'état des patients s'est amélioré suite à l'interruption du traitement. Il est par conséquent recommandé de procéder régulièrement à des analyses d'urine chez les patients qui présentent des titres d'anticorps anti-IgG élevés.

Lors du traitement avec MYOZYME®, les signes et les symptômes de réactions systémiques médiées par complexe immun doivent être recherchés, y compris sur la peau et d'autres organes. En cas de réaction à médiation immunitaire, il convient d'envisager l'arrêt des administrations de MYOZYME® et d'instaurer un traitement médical approprié. Les patients qui développent des anticorps de type IgE dirigés contre l'alglucosidase alpha semblent être plus à risque pour l'apparition de réactions liées à la perfusion lorsque Myozyme est administré de nouveau. Les risques et les bienfaits de la reprise du traitement avec MYOZYME® après une réaction à médiation immunitaire doivent être pris en compte. Certains patients ont pu reprendre le traitement avec succès et ont continué de recevoir MYOZYME® sous supervision clinique étroite.

Immunomodulation

Les patients atteints de la maladie de Pompe sont à risque accru d'infections respiratoires dues à des effets progressifs de la maladie sur les muscles respiratoires. Des agents immunosuppresseurs ont été administrés chez un petit nombre de patients dans une tentative pour réduire ou prévenir le développement d'anticorps dirigés contre l'alglucosidase alpha. Des infections respiratoires fatales et potentiellement mortelles ont été observées chez certains de ces patients. Par conséquent, les patients atteints de la maladie de Pompe traités avec des agents immunosuppresseurs peuvent être à risque accru de développer des infections graves; la vigilance est recommandée.

Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë

Une insuffisance cardiorespiratoire aiguë nécessitant l'intubation et un support inotrope a été observée après la perfusion de MYOZYME® chez quelques patients atteints de la maladie de Pompe infantile qui présentaient une hypertrophie cardiaque sous-jacente, potentiellement associée à une hypervolémie lors de l'administration intraveineuse de MYOZYME® (voir la section **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Administration** – Mode d'emploi – pour obtenir des informations sur les volumes de perfusion adéquats). Lors de l'administration de MYOZYME®, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées en raison du risque d'excès de fluide.

Populations particulières

Les patients doivent être informés de l'existence d'un registre recensant les patients atteints de la maladie de Pompe, établi dans le but d'acquérir une meilleure compréhension de la variabilité et de l'évolution de la maladie et de poursuivre la surveillance et l'évaluation des traitements. Les patients doivent être encouragés à participer et il faut les informer que leur participation peut entraîner un suivi à long terme. Des renseignements sur le programme du registre sont disponibles sur Internet à l'adresse www.pomperegistry.com ou par téléphone au 1-800-745-4447 (en anglais seulement).

Femmes enceintes : Des études sur la reproduction ont été réalisées chez des souris soumises à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg de MYOZYME® pendant 10 jours : ces études n'ont apporté aucune preuve d'anomalie embryonnaire et fœtale due à l'utilisation de MYOZYME®.

Il n'existe aucune étude appropriée et bien contrôlée sur MYOZYME® chez la femme enceinte.

Les études sur la reproduction pratiquées chez l'animal ne permettent pas d'anticiper systématiquement la réaction de l'organisme humain. Par conséquent, MYOZYME® ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Les femmes en âge de procréer doivent être encouragées à s'inscrire au registre de patients atteints de la maladie de Pompe (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

Femmes qui allaitent : On ignore si MYOZYME® est excrété dans le lait maternel humain. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait maternel, il faut faire preuve de prudence lorsque MYOZYME® est administré à une femme qui allaite (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières** pour des informations sur le programme du registre. Les femmes qui allaitent sont encouragées à participer au programme du registre).

Pédiatrie (< 18 ans) : Des enfants âgés de un mois à 18 ans au moment de leur première perfusion ont été traités par MYOZYME® au cours d'essais cliniques.

Gériatrie (> 65 ans) : Les études cliniques incluaient un nombre insuffisant de patients âgés de 65 ans et plus.

Surveillance et essais de laboratoire

Il n'existe sur le marché aucun test permettant de détecter la présence d'anticorps contre MYOZYME®. Il est recommandé de surveiller régulièrement la formation d'anticorps IgG. La présence d'anticorps IgE anti-alglucosidase alpha ou d'autres médiateurs d'anaphylaxie peut également être testée chez les patients qui présentent des réactions susceptibles d'être de nature anaphylactique ou allergique. S'il est nécessaire de réaliser des tests, contacter votre représentant local Genzyme ou Genzyme Corporation au 1-800-589-6215.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables les plus graves observés chez des patients atteints des formes infantile et tardive traités avec MYOZYME® (alglucosidase alpha) étaient les réactions d'hypersensibilité (y compris des réactions anaphylactiques), l'insuffisance cardiorespiratoire aiguë et l'arrêt cardiaque. L'insuffisance cardiorespiratoire aiguë, potentiellement associée à une hypervolémie, a été rapportée chez un patient atteint de la maladie de Pompe infantile souffrant d'une cardiomyopathie hypertrophique préexistante (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Risque d'insuffisance cardiorespiratoire aiguë** et l'**encadré MISE EN GARDE : RISQUE D'ANAPHYLAXIE**).

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en

pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Maladie de Pompe infantile

Les données suivantes reflètent l'exposition de 59 patients pédiatriques à une dose de 20 ou 40 mg/kg de MYOZYME® administrée une semaine sur deux pendant un maximum de 76 semaines lors de trois essais cliniques distincts (AGLU01602, AGLU01702, AGLU02203). Ces trois études incluaient une population de patients âgés de un mois à 16 ans au début du traitement.

Réactions liées à la perfusion

Au cours de trois études cliniques réalisées sur 59 patients pédiatriques traités par MYOZYME®, 30 patients (51 %) ont présenté des réactions liées aux perfusions. Les réactions liées aux perfusions survenues chez ≥ 5 % des patients comprenaient l'urticaire, l'exanthème, l'éruption maculo-papulaire, la pyrexie, la raideur, la diminution de la saturation en oxygène, la diminution de la pression artérielle, l'élévation de la pression artérielle, l'élévation de la fréquence cardiaque, les bouffées de chaleur, l'hypertension, la toux, la tachypnée, la tachycardie, l'agitation, l'irritabilité et les vomissements (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Réactions liées à la perfusion**).

Le Tableau 1 énumère les réactions liées aux perfusions survenues chez au moins 5 % des enfants traités par MYOZYME® au cours des essais cliniques décrits précédemment. Les fréquences des réactions liées aux perfusions rapportées ont été classées selon la terminologie MedDRA.

Tableau 1 : Résumé des réactions liées aux perfusions observées pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par MYOZYME® au cours des essais cliniques, selon la classification système-organe et terme préféré

Classification système-organe Terme préféré	Nombre de patients N = 59 n (%)	Nombre de réactions N = 271
Événements indésirables	**30 (50.8)**	**271**
Troubles cutanés et sous-cutanés	**17 (28,8)**	**71**
Urticaire	8 (13,6)	28
Exanthème	6 (10,2)	12
Éruption maculo-papulaire	3 (5,1)	5
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**15 (25,4)**	**43**
Pyrexie	13 (22,0)	33
Raideur	3 (5,1)	4
Tests et analyses	**14 (23,7)**	**47**
Diminution de la saturation en oxygène	8 (13,6)	22
Diminution de la pression artérielle	4 (6,8)	5
Augmentation de la pression artérielle	3 (5,1)	4
Accélération de la fréquence cardiaque	3 (5,1)	7
Troubles vasculaires	**11 (18,6)**	**29**
Bouffées de chaleur	7 (11,9)	19
Hypertension	4 (6,8)	5
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**9 (15,3)**	**28**
Toux	5 (8,5)	17
Tachypnée	5 (8,5)	8
Troubles cardiaques	**6 (10,2)**	**18**
Tachycardie	6 (10,2)	15
Troubles psychiatriques	**6 (10,2)**	**10**
Agitation	3 (5,1)	5
Irritabilité	3 (5,1)	3
Troubles gastrointestinaux	**4 (6,8)**	**17**
Vomissements	4 (6,8)	9

Les réactions liées aux perfusions survenues à une fréquence inférieure à 5 % des patients (rapportées chez plus d'un patient) comprenaient selon la classification système-organe MedDRA **Troubles cutanées et sous-cutanées** l'hyperhydrose, le livedo réticulaire, le prurit et l'éruption maculaire; selon la classe **Tests et analyses** l'augmentation de la température corporelle; selon la classe **Troubles vasculaires** la pâleur; selon la classe **Troubles cardiaques** la cyanose; selon la classe **Troubles psychiatriques** la nervosité; selon la classe **Troubles digestifs** les hauts-le-cœur et selon la classe **Troubles du système nerveux** les tremblements.

Effets indésirables du traitement

Les effets indésirables du traitement (quel que soit le lien) les plus fréquents (observés chez au moins 18 des 59 patients) comprenaient l'infection des voies respiratoires supérieures, l'otite moyenne, la pneumonie, la toux, l'insuffisance respiratoire, la pyrexie, l'exanthème, la diarrhée, les vomissements et la diminution de la saturation en oxygène.

Le Tableau 2 énumère les effets indésirables du traitement (quel que soit le lien) survenus chez au moins 5 % des enfants traités par MYOZYME® au cours des essais cliniques. Les fréquences des événements indésirables rapportées ont été classées selon la terminologie MedDRA.

Tableau 2 : Résumé des effets indésirables rencontrés pendant le traitement chez au moins 5 % des patients pédiatriques traités par MYOZYME® au cours des essais cliniques, selon la classification système-organe et terme préféré

Classification système-organe Terme préféré	Nombre de patients N = 59 n (%)	Nombre d'événements indésirables N = 2 725
Effets indésirables	**58 (98,3)**	**2 725**
Infections et infestations	**54 (91,5)**	**466**
Infection des voies respiratoires supérieures	25 (42,4)	58
Otite moyenne	24 (40,7)	45
Pneumonie	20 (33,9)	49
Infection virale	16 (27,1)	24
Infection liée au cathéter	14 (23,7)	22
Infection de l'oreille	14 (23,7)	26
Gastroentérite	12 (20,3)	12
Rhinopharyngite	12 (20,3)	32
Candidose orale	11 (18,6)	13
Pharyngite	11 (18,6)	19
Bronchiolite	10 (16,9)	13
Infection à virus respiratoire syncytial	9 (15,3)	12
Trachéite	9 (15,3)	31
Gastroentérite virale	8 (13,6)	8
Grippe	8 (13,6)	17
Bactériémie	7 (11,9)	11
Candidose	7 (11,9)	10
Infection des voies urinaires	7 (11,9)	8
Otite moyenne aiguë	6 (10,2)	11
Bronchopneumonie	5 (8,5)	7
Infection des voies respiratoires	5 (8,5)	5
Sinusite	5 (8,5)	6
Bronchite	4 (6,8)	13
Caries dentaires	4 (6,8)	6
Amygdalite aiguë	3 (5,1)	5
Bronchite aiguë	3 (5,1)	9
Cellulite	3 (5,1)	4
Mycose cutanée	3 (5,1)	3
Infection localisée	3 (5,1)	7
Pharyngite à streptocoque	3 (5,1)	6
Septicémie	3 (5,1)	4
Sinusite	3 (5,1)	3
Amygdalite	3 (5,1)	3

Classification système-organe Terme préféré	Nombre de patients N = 59 n (%)	Nombre d'événements indésirables N = 2 725
Effets indésirables	**58 (98,3)**	**2 725**
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	**51 (86,4)**	**423**
Toux	20 (33,9)	76
Insuffisance respiratoire	18 (30,5)	43
Détresse respiratoire	16 (27,1)	24
Rhinorrhée	12 (20,3)	19
Augmentation des sécrétions bronchiques	11 (18,6)	24
Tachypnée	11 (18,6)	17
Atélectasie	10 (16,9)	23
Congestion des voies respiratoires supérieures	9 (15,3)	15
Congestion nasale	8 (13,6)	9
Douleurs pharyngolaryngées	8 (13,6)	11
Pneumonie d'aspiration	8 (13,6)	23
Bronchospasme	6 (10,2)	12
Rhinite	6 (10,2)	8
Respiration sifflante	6 (10,2)	8
Asthme	5 (8,5)	10
Asphyxie	5 (8,5)	10
Dyspnée	5 (8,5)	7
Congestion des voies respiratoires	4 (6,8)	4
Trouble de la trachée	4 (6,8)	5
Infiltration pulmonaire	3 (5,1)	3
Ronchi	3 (5,1)	3
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**49 (83,1)**	**369**
Pyrexie	46 (78,0)	252
Complication liée au cathéter	10 (16,9)	22
Granulome	7 (11,9)	11
Œdème périphérique	7 (11,9)	9
Douleurs	4 (6,8)	7
Asthénie	3 (5,1)	11
Hyperthermie	3 (5,1)	3
Inflammation localisée	3 (5,1)	6
Léthargie	3 (5,1)	6
Œdème	3 (5,1)	3
Raideur	3 (5,1)	4
Troubles cutanés et sous-cutanés	**46 (78,0)**	**232**
Exanthème	18 (30,5)	46
Érythème fessier du nourrisson	17 (28,8)	40
Urticaire	12 (20,3)	32
Érythème	7 (11,9)	11
Hyperhydrose	6 (10,2)	7
Exanthème maculaire	6 (10,2)	18
Sécheresse cutanée	5 (8,5)	5
Eczéma	5 (8,5)	9
Prurit	5 (8,5)	6
Éruption maculo-papulaire	4 (6,8)	8
Exanthème papulaire	4 (6,8)	6
Irritation cutanée	4 (6,8)	4
Ulcère cutané	4 (6,8)	4
Œdème du visage	3 (5,1)	4

Classification système-organe Terme préféré	Nombre de patients N = 59 n (%)	Nombre d'événements indésirables N = 2 725
Effets indésirables	**58 (98,3)**	**2 725**
Œdème périorbitaire	3 (5,1)	3
Exanthème érythémateux	3 (5,1)	5
Troubles digestifs	**44 (74,6)**	**275**
Diarrhée	28 (47,5)	75
Vomissements	24 (40,7)	74
Constipation	14 (23,7)	21
Reflux gastro-œsophagien	12 (20,3)	15
Dysphagie	7 (11,9)	9
Éruption dentaire	6 (10,2)	8
Selles liquides	5 (8,5)	8
Ballonnement	3 (5,1)	3
Douleurs abdominales	3 (5,1)	3
Nausées	3 (5,1)	4
Maux de dents	3 (5,1)	3
Tests et analyses	**42 (71,2)**	**251**
Diminution de la saturation en oxygène	21 (35,6)	57
Culture des expectorations positive	9 (15,3)	56
Accélération de la fréquence cardiaque	7 (11,9)	15
Diminution du potassium sanguin	6 (10,2)	7
Diminution de la pression artérielle	6 (10,2)	7
Élévation de la créatine phosphokinase MB sanguine	5 (8,5)	5
Élévation de la créatine phosphokinase sanguine	5 (8,5)	6
Augmentation de la pression artérielle	5 (8,5)	6
Diminution du bicarbonate sanguin	4 (6,8)	5
Diminution de la fraction d'éjection	4 (6,8)	4
Diminution du chlorure sanguin	3 (5,1)	3
Augmentation du phosphore sanguin	3 (5,1)	4
Augmentation de la pression artérielle systolique	3 (5,1)	4
Augmentation de la température corporelle	3 (5,1)	7
Diminution de l'hémoglobine	3 (5,1)	3
Diminution de l'excrétion urinaire	3 (5,1)	3
Perte pondérale	3 (5,1)	3
Augmentation des leucocytes	3 (5,1)	3
Troubles cardiaques	**34 (57,6)**	**130**
Tachycardie	12 (20,3)	42
Bradycardie	9 (15,3)	20
Insuffisance cardiaque	6 (10,2)	6
Arrêt cardiorespiratoire	5 (8,5)	7
Cyanose	5 (8,5)	7
Hypertrophie ventriculaire	4 (6,8)	6
Arythmie	3 (5,1)	3
Cardiomégalie	3 (5,1)	3
Cardiomyopathie	3 (5,1)	3
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	**32 (54,2)**	**54**
Contracture articulaire	11 (18,6)	15

Classification système-organe Terme préféré	Nombre de patients N = 59 n (%)	Nombre d'événements indésirables N = 2 725
Effets indésirables	**58 (98,3)**	**2 725**
Ostéopénie	10 (16,9)	10
Arthralgie	5 (8,5)	8
Douleurs aux extrémités	4 (6,8)	4
Myopathie	3 (5,1)	6
Ostéoporose	3 (5,1)	3
Blessure, intoxication et complications liées à l'intervention	**30 (50,8)**	**94**
Douleurs survenues après l'intervention	11 (18,6)	22
Complication liée aux instruments médicaux	9 (15,3)	28
Excoriation	6 (10,2)	6
Vésicule	4 (6,8)	4
Chute	4 (6,8)	4
Fracture du fémur	4 (6,8)	5
Contusions	3 (5,1)	3
Troubles auditifs et labyrinthiques	**23 (39,0)**	**37**
Hypoacousie	7 (11,9)	11
Écoulement de l'oreille moyenne	7 (11,9)	7
Surdité de transmission	3 (5,1)	4
Otalgie	3 (5,1)	3
Otorrhée	3 (5,1)	4
Troubles métaboliques et alimentaires	**22 (37,3)**	**66**
Déshydratation	7 (11,9)	7
Troubles alimentaires	5 (8,5)	6
Hypokaliémie	5 (8,5)	6
Hypoglycémie	3 (5,1)	3
Troubles du système lymphatique et sanguin	**21 (35,6)**	**49**
Anémie	16 (27,1)	27
Lymphadénopathie	4 (6,8)	8
Troubles vasculaires	**19 (32,2)**	**48**
Bouffées vasomotrices	8 (13,6)	20
Hypertension	8 (13,6)	10
Hypotension	5 (8,5)	11
Troubles oculaires	**16 (27,1)**	**20**
Conjonctivite	7 (11,9)	8
Écoulement oculaire	3 (5,1)	3
Troubles psychiatriques	**16 (27,1)**	**31**
Insomnie	6 (10,2)	6
Agitation	5 (8,5)	8
Irritabilité	5 (8,5)	7
Anxiété	3 (5,1)	6
Nervosité	3 (5,1)	3
Troubles rénaux et urinaires	**16 (27,1)**	**34**
Hématurie	4 (6,8)	7
Hypercalciurie	4 (6,8)	6
Protéinurie	3 (5,1)	3
Insuffisance rénale	3 (5,1)	3
Troubles du système nerveux	**13 (22,0)**	**22**
Hypotonie	3 (5,1)	4
Troubles du système immunitaire	**9 (15,3)**	**13**
Hypersensibilité au médicament	5 (8,5)	8

Classification système-organe Terme préféré	Nombre de patients N = 59 n (%)	Nombre d'événements indésirables N = 2 725
Effets indésirables	**58 (98,3)**	**2 725**
Troubles congénitaux, familiaux et génétiques	**7 (11,9)**	**8**
Macroglossie	3 (5,1)	3
Troubles des organes de reproduction et du sein	**6 (10,2)**	**6**
Troubles endocriniens	**4 (6,8)**	**5**

Les effets indésirables survenus à une fréquence inférieure chez 5 % des patients (rapportés chez plus d'un patient) comprenaient selon la classification système-organe MedDRA **Infections et Infestations** la bactériurie, la colite à *Clostridium*, l'infection oculaire, la gastroentérite à rotavirus, l'infection, l'infection des voies respiratoires inférieures, l'infection virale des voies respiratoires, l'infection cutanée, l'exanthème viral et l'infection virale des voies respiratoires supérieures; selon la classe **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** la pneumopathie d'aspiration, l'épistaxis, l'hypercapnie, l'hypoventilation, l'hypoxie, les crépitements pulmonaires, les troubles pulmonaires, l'épanchement pleural, la congestion pulmonaire, l'acidose respiratoire, l'arrêt respiratoire, l'irritation des voies respiratoires, l'augmentation des sécrétions bronchiques et les douleurs de la trachée; selon la classe **Troubles généraux et réactions au point d'administration** réactions au point d'application, réactions associées au point de ponction du cathéter, la fatigue, la sensation de chaleur, les réactions au point de perfusion et l'œdème localisé; selon la classe **Troubles cutanés et sous-cutanés** l'ulcère de décubitus, la dermatite de contact, l'anomalie de la pilosité, le livedo réticulaire, les troubles de la peau et les lésions cutanées; selon la classe **Troubles digestifs** l'ulcération buccale, la régurgitation de nourriture, les hauts-le-cœur et l'hémorragie digestive haute; selon la classe **Tests et analyses** les anomalies aux épreuves de stimulation acoustique, l'augmentation de l'alanine aminotransférase, l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, l'augmentation de la calcémie, la culture sanguine positive, l'augmentation de l'urémie, la perte de densité osseuse, la culture positive du pharynx, l'augmentation des polynucléaires éosinophiles, l'existence d'un rythme de galop et le ralentissement de la fréquence cardiaque; selon la classe **Troubles cardiaques** l'arrêt cardiaque, la cardiomyopathie hypertrophique obstructive et la tachycardie supraventriculaire; selon la classe **Blessure, intoxication et complications liées à l'intervention** les morsures d'arthropodes; selon la classe **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** la scoliose; selon la classe **Troubles métaboliques et alimentaires** le déséquilibre électrolytique, le déséquilibre hydrique, l'hypercalcémie, l'hyperuricémie, l'hypocalcémie, l'hypochlorémie, l'hypomagnésiémie et l'acidose métabolique; selon la classe **Troubles du système sanguin et lymphatique** l'éosinophilie et la lymphadénite; selon la classe **Troubles vasculaires** la pâleur; selon la classe **Troubles auditifs et labyrinthiques :** 25 des 39 patients de la population atteinte de la forme infantile ont subi des tests afin de détecter la présence de troubles de l'audition. Parmi eux, 15 patients (60 %) présentaient une perte auditive avant le traitement, alors que 10 patients ont obtenu des résultats normaux aux tests d'audition. Parmi ces 10 patients ayant une audition normale avant le traitement, 5 patients (50 %) ont obtenu des résultats anormaux aux tests auditifs à la 26^{e} semaine. Chez de nombreux patients, la présence d'une dysfonction de l'oreille moyenne au départ et/ou ultérieurement a compliqué l'interprétation des résultats des épreuves d'audition. Ces données suggèrent que la perte auditive chez les patients atteints de la maladie de Pompe est liée à la maladie elle-même et n'est pas une complication du traitement); selon la classe **Troubles oculaires** la blépharite et la

kératoconjonctivite sèche; selon la classe **Troubles rénaux et urinaires** la dysurie, l'oligurie et la pyurie; selon la classe **Troubles du système nerveux** l'aréflexie, les céphalées, l'hypokinésie et les tremblements; selon la classe **Troubles du système immunitaire** l'hypersensibilité; selon la classe **Troubles congénitaux, familiaux et génétiques** le pied bot, selon la classe **Troubles des organes de la reproduction et du sein** le phimosis et selon la classe **Troubles endocriniens** l'hypoparathyroïdie.

Immunogénicité

Au cours des trois essais cliniques réalisés chez des enfants (AGLU01602, AGLU01702, AGLU02203), des anticorps IgG anti-alglucosidase alpha ont été retrouvés chez 49 des 54 patients évaluables (91 %). Ces données reflètent la proportion de patients testés positifs à l'égard des anticorps IgG spécifiques de l'alglucosidase alpha par dosage immunoenzymatique (ELISA) et radioimmunoprécipitation (RIP). La majorité des patients (45 sur 49, soit 92 %) a développé des anticorps IgG au cours des trois premiers mois de traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité**).

Des réactions liées aux perfusions ont été rapportées chez 30 des 59 patients (51 %) traités avec MYOZYME® et semblent avoir été plus fréquentes chez les patients testés positifs pour les anticorps; 16 patients sur 20 (80 %) qui présentaient des titres d'anticorps élevés (≥ 12 800) ont été victimes de réactions aux perfusions contre un seul des cinq patients n'ayant pas développé d'anticorps (20 %). De manière générale, les patients atteints de la forme infantile ayant reçu une dose plus élevée de médicament (40 mg/kg) ont présenté une réponse immunitaire plus marquée et ont manifesté un nombre plus grand de réactions liées aux perfusions. On ignore en partie l'effet de la formation d'anticorps sur l'efficacité à long terme de MYOZYME®.

Il conviendrait de tester la présence d'anticorps IgE anti-alglucosidase alpha chez les patients qui développent des réactions liées aux perfusions de type réactions anaphylactiques ou allergiques (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et essais de laboratoire**).

Au cours d'essais cliniques sur MYOZYME® et de programmes humanitaires d'accès, environ 40 patients qui présentaient des réactions liées aux perfusions modérées, sévères ou récurrentes, ont été obtenu des résultats positifs aux tests de dépistage des anticorps IgE spécifiquement dirigés contre MYOZYME®. La présence d'anticorps IgE a été détectée chez un petit nombre de patients évalués, dont certains ont été victimes de réactions anaphylactiques. L'existence de réactions liées aux perfusions suggérant des réactions d'hypersensibilité a donc été recherchée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Réactions d'hypersensibilité significatives**). Certains patients ont pu bénéficier de nouveau du traitement par MYOZYME® en diminuant la vitesse de perfusion et/ou les doses initiales et ont continué à être traités par MYOZYME® sous surveillance clinique étroite.

Maladie de Pompe tardive

Cinq autres enfants atteints de la maladie de Pompe ont été évalués au cours d'un essai clinique monocentrique ouvert, non randomisé et non contrôlé. Les patients étaient âgés de 5 à 15 ans, ambulatoires (capables de parcourir au moins 10 mètres en six minutes en marchant) et ne nécessitaient pas de ventilation assistée au début de l'étude. Les cinq patients ont reçu un

traitement de 20 mg/kg de MYOZYME® pendant 26 semaines. Les effets indésirables du traitement (quelle qu'en soit la cause) les plus fréquemment observés dans cette étude lors du traitement par MYOZYME® étaient les céphalées, la pharyngite, les douleurs abdominales hautes, les malaises et la rhinite.

Les données ci-dessous concernent l'exposition de 90 patients (45 hommes, 45 femmes) atteints de la maladie de Pompe tardive, âgés de 10 à 70 ans, à 20 mg/kg de MYOZYME® ou à un placebo au cours d'une étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo. Aucun patient n'avait déjà reçu de traitement enzymatique substitutif. La randomisation a été effectuée selon un rapport de 2:1 pour recevoir le MYOZYME® ou le placebo une semaine sur deux pendant 78 semaines (18 mois). La population étudiée comprenait 34 hommes et 26 femmes (N = 60) dans le groupe recevant MYOZYME® et 11 hommes et 19 femmes (N = 30) dans le groupe sous placebo. Dans le groupe MYOZYME®, 32 patients (53 %) ont présenté des réactions indésirables, par rapport à 17 patients (57 %) dans le groupe placebo. En majorité, ces réactions indésirables ont été identifiées comme étant des réactions aux perfusions chez 17 patients (28 %) du groupe MYOZYME® et 7 patients (23 %) ont présenté des réactions aux perfusions dans le groupe placebo. Treize patients (22 %) ont présenté des réactions indésirables graves dans le groupe MYOZYME® contre 6 patients (20 %) dans le groupe placebo.

Les réactions indésirables les plus graves signalées avec MYOZYME® lors de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo, étaient des réactions anaphylactiques. Ces réactions incluaient la gêne / les douleurs thoraciques non cardiaques, la sensation de boule pharyngée et l'angiœdème [voir l'**encadré MISE EN GARDE : RISQUE D'ANAPHYLAXIE** et **Réactions d'hypersensibilité** dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Les autres réactions indésirables graves rapportées incluaient un épisode de tachycardie supraventriculaire chez un seul patient.

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées étaient des réactions aux perfusions. Au cours de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo, des réactions aux perfusions sont survenues chez environ 28 % des patients traités avec MYOZYME®, par rapport à 23 % des patients du groupe placebo. En majorité, ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu spontanément. Les réactions aux perfusions signalées par ≥ 5 % des patients traités par MYOZYME® incluaient les céphalées, les nausées, l'urticaire, les vertiges, la gêne thoracique, l'hyperhidrose, les bouffées vasomotrices, l'hypertension et les vomissements.

Tableau 3 : Synthèse des réactions liées à la perfusion survenant chez au moins 5 % des patients atteints de la forme tardive dans les deux groupes de traitement

	Patients sous Myozyme	**Patients sous placebo**
Classification système–organe Terme préféré	**Nombre de patients[1] (N = 60)** **n (%)**	**Nombre de patients[1] (N = 30)** **n (%)**
Toutes les réactions liées à la perfusion	**17 (28,3)**	**7 (23,3)**
Troubles du système nerveux	**9 (15,0)**	**6 (20,0)**
Céphalée	5 (8,3)	5 (16,7)
Vertiges	4 (6,7)	2 (6,7)
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**10 (16,7)**	**2 (6,7)**
Gêne thoracique	4 (6,7)	0
Troubles digestifs	**8 (13,3)**	**3 (10,0)**
Nausées	5 (8,3)	3 (10,0)
Vomissements	3 (5,0)	0
Troubles cutanés et sous-cutanés	**10 (16,7)**	**0**
Urticaire	5 (8,3)	0
Hyperhidrose	3 (5,0)	0
Troubles vasculaires	**3 (5,0)**	**1 (3,3)**
Bouffées vasomotrices	3 (5,0)	0
Tests et analyses	**3 (5,0)**	**0**
Hypertension artérielle	3 (5,0)	0

[1] Les pourcentages sont basés sur le nombre total de patients traités dans le groupe d'étude. Un patient qui présente plus d'une réaction liée à la perfusion au sein d'une classification organe–système ou d'un terme préféré n'est comptabilisé qu'une seule fois dans cette classification ou ce terme. Les événements qui se produisent chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre groupe de traitement sont présentés; le pourcentage correspondant de patients dans l'autre groupe de traitement est présenté, ce qui peut représenté moins de 5 % des patients.

Les réactions liées à la perfusion survenues à une fréquence inférieure à 5 % chez les patients traités avec MYOZYME® (rapportées chez un patient au moins) selon la classification système-organe MedDRA **Troubles du système nerveux** comprenaient la paresthésie, la somnolence; selon la classe **Troubles généraux et réactions au point d'administration** la pyrexie, l'œdème localisé, la sensation de chaleur, les frissons, la gêne thoracique non cardiaque, l'œdème périphérique; selon la classe **Troubles digestifs** le gonflement des lèvres, le prurit buccal, la dyspepsie, la gêne épigastrique, les hauts-le-cœur, la gêne gastrique, le gonflement de la langue; selon la classe **Troubles cutanés et sous-cutanés** le prurit, l'exanthème papulaire, le nodule cutané, l'exanthème maculaire, les sueurs froides, l'exanthème maculo-papulaire, l'érythème,

l'exanthème, l'exanthème prurigineux, l'œdème angioneurotique, le nodule sous-cutané; selon la classe **Tests et analyses** la diminution de la saturation en oxygène; selon la classe **Troubles oculaires** l'asthénopie, le prurit oculaire; selon la classe **Troubles du système immunitaire** l'hypersensibilité; selon la classe **Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs** la sensation de lourdeur, les contractions musculaires; selon la classe **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** la sensation de boule pharyngée, la respiration sifflante; selon la classe **Troubles cardiaques** la tachycardie sinusale; selon la classe **Troubles auditifs et labyrinthiques** la gêne de l'oreille, le gonflement auriculaire.

Le tableau 4 énumère les réactions indésirables apparues après le traitement chez au moins 5 % des patients, pendant l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo. Les réactions indésirables rapportées ont été classées par classification système-organe et terme préféré du dictionnaire MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Tableau 4 : Synthèse des réactions indésirables survenant chez ≥ 5 % des patients atteints de la forme tardive par groupe de traitement

Classification système–organe Terme préféré	**MYOZYME®** **N = 60** **n(%)**	**Placebo** **N = 30** **n(%)**
Tous les événements indésirables	**32 (53,3)**	**17 (56,7)**
Troubles généraux et réactions au point d'administration	**15 (25,0)**	**7 (23,3)**
Fatigue	3 (5,0)	4 (13,3)
Gêne thoracique	4 (6,7)	1 (3,3)
Asthénie	0	2 (6,7)
Troubles du système nerveux	**10 (16,7)**	**8 (26,7)**
Céphalés	5 (8,3)	6 (20,0)
Vertiges	4 (6,7)	2 (6,7)
Troubles cutanés et sous-cutanés	**13 (21,7)**	**4 (13,3)**
Urticaire	5 (8,3)	0
Hyperhidrose	5 (8,3)	0
Troubles digestifs	**9 (15,0)**	**4 (13,3)**
Nausées	5 (8,3)	3 (10,0)
Vomissements	3 (5,0)	0
Troubles musculosquelettiques et des tissu conjonctifs	**8 (13,3)**	**2 (6,7)**
Contraction musculaire	4 (6,7)	1 (3,3)
Myalgie	3 (5,0)	1 (3,3)
Troubles oculaires	**6 (10,0)**	**2 (6,7)**
Cataracte	4 (6,7)	1 (3,3)
Troubles auditifs et labyrinthiques	**4 (6,7)**	**2 (6,7)**
Hypoaccousie	2 (3,3)	2 (6,7)
Troubles vasculaires	**4 (6,7)**	**2 (6,7)**
Bouffées vasomotrices	3 (5,0)	0
Tests et analyses	**4 (6,7)**	**0**
Hypertension artérielle	3 (5,0)	0

Les réactions indésirables survenues à une fréquence inférieure à 5 % chez les patients traités avec MYOZYME® (rapportées chez un patient au moins) selon la classification système-organe MedDRA Troubles généraux et réactions au point d'administration l'œdème localisé, la pyrexie, la sensation de chaleur, l'œdème périphérique, la douleur au site de pose du cathéter, les frissons, les hématomes au point de perfusion, la paresthésie au point de perfusion, le malaise, la douleur thoracique non cardiaque; selon la classe Troubles du système nerveux la paresthésie, la léthargie, la somnolence; selon la classe Troubles cutanés et sous-cutanés le prurit, l'exanthème prurigineux, l'exanthème, l'exanthème papulaire, le nodule cutané, l'exanthème maculaire, les sueurs froides, l'exanthème maculo-papulaire, l'érythème, l'angiœdème, l'anomalie de l'odeur cutanée, le nodule sous-cutané; selon la classe Troubles digestifs la diarrhée, le gonflement des lèvres, le prurit buccal, la distension abdominale, la dyspepsie, la gêne épigastrique, les hauts-le-cœur, la gêne gastrique, le gonflement de la langue; selon la classe Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs les spasmes musculaires, la douleur dans les extrêmités, la sensation de lourdeur; selon la classe Troubles oculaires l'asthénopie, le prurit oculaire, la photophobie; selon la classe Troubles auditifs et labyrinthiques l'hypoaccousie, la gêne de l'oreille, l'œdème auriculaire, l'acouphène; selon la classe Troubles vasculaires le bouffées vasomotrices; selon la classe Troubles cardiaques le bloc de branche gauche, le bloc de branche droit, la tachycardie sinusale, la tachycardie supraventriculaire; selon la classe Tests et analyses l'intervalle QT corrigé prolongé, la diminution de la saturation en oxygène; selon la classe Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux la sensation de boule pharyngée, respiration sifflantes; selon la classe Troubles rénaux et urinaires l'hématurie, l'anomalie de l'odeur cutanée; selon la classe Troubles du système immunitaire l'hypersensibilité.

Immunogénicité

Au cours de l'étude randomisée, réalisé en double insu contre placebo, tous les patients traités avec MYOZYME® (N = 59, 100 %) dont les échantillons étaient disponibles ont développé des anticorps IgG anti-alglucosidase alpha. Les patients ont été évalués comme étant positifs aux anticorps anti-alglucosidase alpha au moyen d'un dosage immunoenzymatique (ELISA) et le test a été confirmé par radioimmunoprécipitation (RIPA) pour les anticorps IgG spécifiques à l'alglucosidase alpha. Chez tous les patients ayant développé des anticorps IgG, les anticorps sont apparus au cours des 3 premiers mois d'exposition (le délai médian avant la séroconversion était de 4 semaines) (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunogénicité**).

Les patients qui ont développé des anticorps IgG anti-alglucosidase alpha ont également fait l'objet d'une évaluation de l'inhibition de l'activité enzymatique ou du captage cellulaire de l'enzyme dans des dosages *in vitro*. Aucun des 59 patients évaluables n'a été testé positif pour l'inhibition de l'activité enzymatique. Dix des 59 patients avaient un titre d'anticorps pour l'inhibition du captage ≥40 lors de deux mesures consécutives. Huit autres patients ont été testés positifs au moins une fois pour l'inhibition du captage, mais leur titre d'anticorps pour l'inhibition du captage n'étaient pas ≥40 lors l'une ou l'autre des deux mesures consécutives. Tous les autres patients ont été testés négatifs pour l'inhibition du captage cellulaire. Les patients qui étaient positifs pour l'inhibition du captage avaient généralement un pic moyen de titre IgG supérieur à celui des patients testés négatifs pour l'inhibition du captage. Parmi les 32 patients pour lesquels des échantillons pharmacocinétiques (PK) étaient évaluables, 5 patients ont été testés positifs pour l'inhibition du captage à des moments correspondant aux moments de prélèvement des échantillons PK et leur clairance moyenne était plus élevée, leur ASC moyenne

était inférieure et leur Cmax moyenne était également inférieure [voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique**] par rapport aux autres patients.

Dix patients de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo, ont subi des tests pour détecter la présence d'anticorps IgE spécifiques de l'alglucosidase alpha. Les tests ont été effectués chez les patients ayant présenté des réactions aux perfusions d'intensité modérée à sévère ou des réactions aux perfusions récurrentes, pour lesquelles une activation des mastocytes était suspectée. Deux des 10 patients évalués ont été testés pour les anticorps IgE anti-alglucosidase alpha, et tous deux ont présenté des réactions anaphylactiques [voir l'**encadré MISE EN GARDE : RISQUE D'ANAPHYLAXIE** et **Réactions d'hypersensibilité** dans la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**]. Un patient ayant développé des anticorps IgE a quitté l'étude suite à une réaction anaphylactique. Les deux patients positifs aux IgE ont pu reprendre avec succès le MYOZYME® pendant l'étude ou après l'avoir quittée, avec un débit de perfusion plus lent et une dose de départ plus faible, et ils ont continué à recevoir le traitement sous supervision clinique étroite. Les patients qui développent des anticorps IgE à MYOZYME® semblent présenter un risque d'apparition de réactions aux perfusions plus élevé [voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Réactions d'hypersensibilité**]. Par conséquent, ces patients doivent être surveillés plus étroitement pendant l'administration de MYOZYME®.

Effets indésirables déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Après l'obtention de la mise sur le marché, d'autres réactions liées aux perfusions ont été rapportées pendant la période postérieure à la commercialisation par des sources internationales (y compris au cours de programmes cliniques continus), notamment : arrêt cardiaque, bradycardie, œdème angioneurotique, œdème pharyngé, œdème périphérique/locale, douleurs abdominales, arthralgie, douleurs thoraciques, gêne thoracique, dyspnée, spasmes musculaires, fatigue et conjonctivite. Parmi ces réactions liées aux perfusions, certaines ont été considérées comme étant sévères : arrêt cardiaque, bradycardie, douleurs thoraciques et dyspnée. D'autres réactions indésirables étaient notamment : protéinurie et syndrome néphrotique chez des patients présentant un titre d'anticorps anti-IgG élevé (≥ 102 400).

Des réactions d'hypersensibilité significatives ont été observées chez des enfants et des patients atteints de la forme tardive de la maladie traités par MYOZYME®. Certains patients ont été victimes de réactions anaphylactiques susceptibles de menacer leur pronostic vital, notamment de chocs anaphylactiques, dont certaines réactions étaient médiées par les IgE. Ces réactions sont généralement survenues peu de temps après le début des perfusions. Les patients présentaient de multiples signes et symptômes, principalement de nature respiratoire, cardiovasculaire, œdémateuse et/ou cutanée. Il s'agissait notamment de : bronchospasme, respiration sifflante, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, apnée, stridor, dyspnée, diminution de la saturation en oxygène, courts épisodes d'arrêt cardiaque, hypotension, bradycardie, tachycardie, cyanose, vasoconstriction, bouffées de chaleur, douleurs thoraciques, gêne thoracique, sensation de boule pharyngée, œdème angioneurotique, œdème facial, œdème périphérique, urticaire et exanthème.

De manière générale, la prise en charge de ces réactions a consisté à interrompre temporairement et/ou définitivement la perfusion et à administrer des antihistaminiques, des corticoïdes, des fluides intraveineux et/ou de l'oxygène, selon les indications cliniques. L'administration

d'adrénaline et/ou une réanimation cardiopulmonaire ont également été employées dans certains cas de réaction anaphylactique. La totalité des patients a pu se remettre de ces réactions. La majorité d'entre eux a pu continuer d'être traitée par MYOZYME®, certains sous surveillance clinique étroite.

La détection précoce des signes et symptômes d'une hypersensibilité ou d'une réaction anaphylactique peut permettre une prise en charge efficace des patients et éviter les problèmes potentiellement importants ou irréversibles.

Un syndrome néphrotique a été observé chez quelques patients atteints de la maladie de Pompe traités avec l'alglucosidase alpha et ayant des titres d'anticorps anti-IgG élevés (≥ 102 400). Chez ces patients, la biopsie rénale correspondait à un dépôt du complexe immun. L'état des patients s'est amélioré suite à l'interruption du traitement. Il est par conséquent recommandé de procéder régulièrement à des analyses d'urine chez les patients qui présentent des titres d'anticorps anti-IgG élevés

Des réactions récurrentes composées d'une maladie pseudo-grippale ou d'une combinaison d'événements comme de la fièvre, des frissons, des myalgies, des arthralgies, des douleurs ou de la fatigue survenant après la fin des perfusions et durant habituellement quelques jours ont été observées chez certains patients traités par de l'alglucosidase alpha. La majorité des patients ont été de nouveau exposés avec succès à l'alglucosidase alpha en utilisant des doses plus faibles et/ou un prétraitement avec des médicaments anti-inflammatoires et/ou des corticoïdes et ont continué à bénéficier d'un traitement sous une surveillance clinique étroite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament : Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment : Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-herbe médicinale : Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions au médicament sur les essais de laboratoire : Aucune interaction avec des essais de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- MYOZYME® (alglucosidase alpha) est conçu pour une utilisation prolongée et à long terme sous le contrôle et la supervision d'un médecin.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée de MYOZYME® est une dose de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse. L'utilisation de doses de

MYOZYME® supérieures à 20 mg/kg de poids corporel lors des essais cliniques n'a présenté aucun intérêt supplémentaire.

Le volume total perfusé est déterminé en fonction du poids corporel du patient et doit être administré durant environ quatre heures. Au cours des essais cliniques, des médicaments ont été utilisés en prémédication mais n'ont pas été administrés de façon systématique aux patients.

Les perfusions doivent être administrées par étapes au moyen d'une pompe à perfusion. Le débit initial de la perfusion doit être inférieur à 1 mg/kg/h. Il peut ensuite être augmenté de 2 mg/kg/h toutes les 30 minutes, après que la tolérance du patient au débit de perfusion a été établie, jusqu'à concurrence de 7 mg/kg/h. On peut diminuer le débit de perfusion et/ou interrompre temporairement cette dernière en cas de réactions à la perfusion.

Tableau 5 : Mode d'administration recommandé pour MYOZYME®

1 mg/kg/h x 30 minutes	Vérifier les signes vitaux. Si stables, augmenter le débit à…
3 mg/kg/h x 30 minutes	Vérifier les signes vitaux. Si stables, augmenter le débit à…
5 mg/kg/h x 30 minutes	Vérifier les signes vitaux. Si stables, augmenter le débit à…
7 mg/kg/h	Administrer ce débit jusqu'à la fin de la perfusion

Administration

Mode d'emploi

Les flacons de MYOZYME® sont conservés au réfrigérateur (entre 2° et 8 °C). MYOZYME® ne contenant aucun agent de conservation, des techniques strictes d'asepsie doivent impérativement être utilisées lors de la préparation d'une dose pour un patient. Après reconstitution, utiliser immédiatement les flacons de MYOZYME® en les diluant dans un sac à perfusion. La solution de MYOZYME® diluée dans le sac à perfusion doit également être utilisée immédiatement (dans les 3 heures). La solution reconstituée et diluée doit être placée à l'abri de la lumière. Jeter tout produit inutilisé.

MYOZYME® doit être reconstitué, dilué et administré par un professionnel de la santé.

Utiliser une technique aseptique pendant la préparation. Ne pas utiliser d'aiguille-filtre pendant la préparation.

1. Déterminer le nombre de flacons à reconstituer en fonction du poids de chaque patient et de la dose de 20 mg/kg recommandée. Arrondir au nombre de flacons supérieur. Sortir du réfrigérateur le nombre de flacons nécessaires et les laisser revenir à la température ambiante avant de les reconstituer (environ 30 minutes).

   Poids du patient (kg) x dose (mg/kg) = dose pour le patient (en mg)

Dose pour le patient (en mg) ÷ 50 mg/flacon = nombre de flacons à reconstituer. Si le nombre de flacons n'est pas un nombre entier, arrondir au nombre entier supérieur.

Exemple : Poids du patient (16 kg) x 20 mg/kg = dose pour le patient (320 mg)
320 mg ÷ 50 mg/flacon = 6,4 flacons; il faudra donc reconstituer sept flacons.

2. Reconstituer chaque flacon de MYOZYME® en injectant **lentement** 10,3 mL d'eau stérile pour injection, USP, sur la paroi interne de chaque flacon. Éviter un contact trop brutal entre l'eau pour injection et la poudre et éviter la formation de bulles. Pour ce faire, ajouter l'eau pour injection goutte à goutte le long de la paroi interne du flacon et non directement sur le lyophilisat. Faire incliner et rouler délicatement chaque flacon. Ne pas renverser, agiter ni brasser. Chaque flacon contient 5 mg/mL. La dose totale disponible par flacon est de 50 mg par 10 mL. Garder MYOZYME® reconstitué à l'abri de la lumière.

3. Examiner le contenu des flacons reconstitués à l'œil nu. La solution reconstituée doit être limpide, de transparente à jaune pâle. Il est possible qu'elle contienne quelques particules ayant la forme de fin filaments blancs ou de fibres translucides. L'analyse de ces particules a montré qu'elles étaient composées d'alglucosidase alpha, qui peut être facilement filtrée pendant la perfusion. Ne pas utiliser de flacons contenant des corps étrangers ou une solution présentant une décoloration.

4. Extraire lentement la solution reconstituée de chaque flacon et la diluer avec du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP. Éviter la formation de mousse dans la seringue. La solution finale qui sera perfusée doit être préparée pour être concentrée à 0,5 – 4 mg/mL. Purger l'air de la poche à perfusion afin de minimiser la formation de particules en raison de la sensibilité de MYOZYME® au contact air-liquide. Injecter la solution de MYOZYME® reconstituée directement dans la solution de chlorure de sodium plutôt que dans l'air contenu dans le sac à perfusion. Éviter la formation de mousse dans la poche à perfusion. Jeter tout flacon contenant un reste de solution reconstituée inutilisée. La solution de MYOZYME® reconstituée doit être placée à l'abri de la lumière.

   Dose pour le patient (en mg) ÷ 5 mg/mL = nombre de millilitres de MYOZYME® reconstitué nécessaire pour la dose du patient.

   Par exemple : Dose pour le patient = 320 mg
   320 mg ÷ 5 mg/mL = 64 mL de MYOZYME®

Tableau 6 : Volume total recommandé

Dose (mg/kg)	Poids du patient (kg)	Volume de la perfusion (mL)
20	1 – 10	50
20	10,1 – 20	100
20	20,1 – 30	150
20	30,1 – 35	200
20	35,1 – 50	250
20	50,1 – 60	300
20	60,1 – 100	500
20	100,1 – 120	600

20	120,1 – 140	700
20	140,1 – 160	800
20	160,1 – 180	900
20	180,1 – 200	1000

5. Retourner doucement le sac à perfusion de haut en bas pour mélanger la solution. Éviter de l'agiter ou de la remuer trop vigoureusement.

6. MYOZYME® ne doit pas être administré avec d'autres produits par la même voie intraveineuse.

7. Pendant l'administration, la solution diluée doit être filtrée au moyen d'un filtre de 0,2 µm par fixation aux protéines, placé dans la tubulure, afin d'éliminer toute particule visible.

SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été signalé lors de l'administration de MYOZYME® (alglucosidase alpha). Au cours des essais cliniques, les patients ont reçu des doses pouvant aller jusqu'à 40 mg/kg de poids corporel.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La maladie de Pompe est une maladie musculaire évolutive d'origine héréditaire résultant d'un déficit en GAA, une enzyme lysosomale. Le déficit en GAA entraîne l'accumulation de glycogène lié aux organites (lysosomal) et extra-lysosomal. L'alglucosidase alpha dégrade le glycogène en catalysant l'hydrolyse des liaisons glycosidiques α-1,4- et α-1,6 du glycogène des lysosomes. Dans la maladie de Pompe, le glycogène s'accumule dans divers tissus, en particulier dans les muscles cardiaque, respiratoires et squelettiques, et entraîne l'apparition d'une cardiomyopathie et d'une faiblesse musculaire évolutive qui peut atteindre la fonction respiratoire. MYOZYME® (alglucosidase alpha) est conçu pour apporter une source exogène de GAA aux patients atteints de la maladie de Pompe.

Pharmacodynamique

Les paramètres pharmacodynamiques ont été évalués au cours de deux études incluant des patients atteints de la maladie de Pompe infantile. Dans la première étude, les patients étaient plus âgés (âge médian de 15 mois au moment de la première perfusion) et présentaient des signes d'évolution de la maladie plus avancés que les patients recrutés pour la seconde étude (âge médian de 5,3 mois au moment de la première perfusion). L'évaluation de la pharmacodynamie a été réalisée par la mesure de l'activité de la GAA dans les tissus et de la quantité de glycogène contenu dans des biopsies de quadriceps.

Dans le muscle squelettique, l'activité de la GAA a été mesurée au départ puis à la 12^{e} semaine lors des deux études, ainsi qu'à la 52^{e} semaine de la première étude. Dans les deux études, l'activité de la GAA dans le muscle a augmenté durant le traitement par MYOZYME®.

La quantité de glycogène contenu a été mesurée par des méthodes biochimiques et histomorphométriques dans des échantillons de biopsies musculaires prélevées sur les patients au départ, à la 12^{e} semaine (pour les deux études) et à la 52^{e} semaine (pour la première étude).

Tableau 7 : Activité de la GAA et quantité de glycogène contenu dans des biopsies de muscle squelettique dans l'étude AGLU01602

Identification du patient	Posologie (mg/kg)	Visite	Activité de la GAA (nmol/h/g tissu frais)	Quantité de glycogène		Modification de la quantité de glycogène entre les valeurs de départ et de la 12e semaine	
				Biochim. (mg/g tissu)[1]	Histomorph. % de surface de tissu Moyenne (É.-T.)	Biochim.	Histomorph.
1602-301	40	Valeur de départ	NQ	46,5	31,2 (6,19)	Augmentation	Augmentation
		Semaine 12	279,5	108,2	58,5 (6,64)		
1602-302	20	Valeur de départ	8,8	11,9	8,3 (5,05)	Augmentation	Stable
		Semaine 12	62,3	36,3	20,2 (10,26)		
1602-303	40	Valeur de départ	NQ	56,4	22,1 (6,39)	Diminution	Stable
		Semaine 12	225,1	43,2	25,1 (8,11)		
1602-305	20	Valeur de départ	NQ	98,1	38,9 (8,03)	Stable	Augmentation
		Semaine 12	22,3	99,1	59,9 (5,83)		
1602-306	20	Valeur de départ	8,5	35,2	45,5 (9,34)	Augmentation	Stable
		Semaine 12	33,4	74,2	39,4 (6,22)		
1602-307	40	Valeur de départ	NQ	53,1	20,6 (8,04)	Diminution	Diminution
		Semaine 12	407,9	24,0	6,6 (4,11)		
1602-308	40	Valeur de départ	NQ	69,7	39,1 (4,91)	Diminution	Stable
		Semaine 12	213,4	37,5	31,0 (7,67)		
1602-309	20	Valeur de départ	4,6	39,4	16,7 (5,91)	Diminution	Stable
		Semaine 12	95,8	18,0	9,9 (3,03)		
1602-310	20	Valeur de départ	NQ	37,1	15,7 (9,34)	Stable	Augmentation
		Semaine 12	82,7	40,3	47,8 (6,62)		

Tableau 7 : Activité de la GAA et quantité de glycogène contenu dans des biopsies de muscle squelettique dans l'étude AGLU01602 (continué)

Identification du patient	Posologie (mg/kg)	Visite	Activité de la GAA (nmol/h/g tissu frais)	Quantité de glycogène Biochim. (mg/g tissu)[1]	Quantité de glycogène Histomorph. % de surface de tissu Moyenne (É.-T.)	Modification de la quantité de glycogène entre les valeurs de départ et de la 12e semaine Biochim.	Modification de la quantité de glycogène entre les valeurs de départ et de la 12e semaine Histomorph.
1602-311	40	Valeur de départ	NQ	85,5	30,2 (11,78)	Stable	Stable
		Semaine 12	228,8	72,3	31,3 (9,75)		
1602-312	20	Valeur de départ	NQ	96,1	32,2 (9,76)	Stable	Stable
		Semaine 12	39,6	77,1	21,5 (9,21)		
1602-313	40	Valeur de départ	NQ	21,8	21,0 (4,55)	Diminution	Diminution
		Semaine 12	638,3	10,0	5,6 (4,31)		
1602-314	20	Valeur de départ	NQ	48,9	17,0 (7,46)	Diminution	Diminution
		Semaine 12	65,2	24,8	5,9 (2,36)		
1602-315	40	Valeur de départ	NQ	40,0	13,4 (7,38)	Diminution	Diminution
		Semaine 12	88,6	3,4	0,01 (0,02)		
1602-316	20	Valeur de départ	NQ	34,2	28,1 (6,45)		
		Semaine 12	79,6	20,5	16,8 (7,23)	Diminution	Stable
1602-317	40	Valeur de départ	NQ	112,9	55,4 (12,57)		
		Semaine 12	197,1	68,2	51,6 (7,55)	Diminution	Stable
1602-318	40	Valeur de départ	NQ	74,7	42,1 (8,28)		
		Semaine 12	799,9	47,3	27,6 (12,13)	Diminution	Stable
1602-319	20	Valeur de départ	NQ	57,6	27,6 (5,85)		
		Semaine 12	428,9	45,9	29,7 (6,65)	Diminution	Stable

NQ = non quantifiable; Biochim. = Biochimie; Histomorph. = Histomorphométrie

[1] Pour calculer la proportion de poids frais, la quantité de glycogène (mg de glycogène/g de tissu) est divisée par 10.

Tableau 8 : Activité du GAA et quantité de glycogène contenu dans des biopsies de muscle squelettique dans l'étude AGLU01702

			Quantité de glycogène		Modification de la quantité de glycogène entre la base de référence et la 52e semaine[2]	
Identification du patient	Visite	Activité de la GAA (nmol/h/g tissu frais)	Biochim. (mg/g tissu)[1]	Histomorph. % de surface de tissu moyenne (É.-T.)	Biochim.	Histomorph.
1702-402	Base de référence	12,1	46,9	17,41 (2,83)		
	Semaine 52	101,1	31,6	23,09 (10,87)	Diminution	Stable
1702-403	Base de référence	ND	ND	53,25 (7,14)		
	Semaine 52	NR	NR	NR	NR	NR
1702-404	Base de référence	8,9	71,4	37,71 (11,26)		
	Semaine 52	132,6	76,6	71,67 (4,63)	Stable	Augmentation
1702-405	Base de référence	NQ	90,2	64,87 (5,42)		
	Semaine 52	D	D	D	S/O	S/O
1702-406	Base de référence	9,3	66,9	67,25 (7,17)		
	Semaine 52[3]	59,6	56,6	61,63 (9,34)	Stable	Stable
1702-407	Base de référence	NQ	75,8	42,08 (5,44)		
	Semaine 52	D	D	D	S/O	S/O
1702-408	Base de référence	23,2	72	62,87 (10,24)		
	Semaine 52	105,4	43,4	57,56 (9,66)	Diminution	Stable
1702-409	Base de référence	NQ	79,1	56,06 (14,98)		
	Semaine 52	D	D	D	S/O	S/O
1702-410	Base de référence	19,8	98,6	58,05 (13,16)		
	Semaine 52	44,6	64,7	45,20 (8,02)	Diminution	Stable

Tableau 8 : Activité du GAA et quantité de glycogène contenu dans des biopsies de muscle squelettique dans l'étude AGLU01702 (continué)

			Quantité de glycogène		Modification de la quantité de glycogène entre la base de référence et la 52e semaine[2]	
Identification du patient	Visite	Activité de la GAA (nmol/h/g tissu frais)	Biochim. (mg/g tissu)[1]	Histomorph. % de surface de tissu moyenne (É.-T.)	Biochim.	Histomorph.
1702-411	Base de référence	4,8	87,9	40,60 (11,93)		
	Semaine 52	63,3	76,1	67,02	Stable	Augmentation
1702-412	Base de référence	NQ	75,9	53,43 (6,85)		
	Semaine 52	D	D	D	S/O	S/O
1702-413	Base de référence	NQ	46,3	24,56 (8,31)		
	Semaine 52	153,9	89,0	48,17 (8,36)	Augmentation	Augmentation
1702-414	Base de référence	28,0	40,1	36,98 (13,25)		
	Semaine 52	86,5	NQ	2,59 (2,14)	Diminution	Diminution
1702-415	Base de référence	16,8	63,4	30,68 (8,06)		
	Semaine 52	72,9	39,7	47,43 (20,71)	Diminution	Stable
1702-416	Base de référence	7,2	70,9	63,62 (4,68)		
	Semaine 52	ND	ND	58,00 (12,54)	NR	Stable

Remarque : NQ = non quantifiable; D = décédé; S/O = sans objet; ND = non disponible; NR = non réalisé

[1] Diviser la valeur par 10 pour exprimer la quantité de glycogène en pourcentage de tissu frais.

[2] Des résultats sont uniquement présentés pour les patients dont on dispose de données recueillies au départ et à la 52e semaine par des méthodes biochimiques et histomorphométriques.

[3] Appelée visite de sélection dans l'annexe.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de MYOZYME® a été évaluée chez 13 patients atteints de la maladie de Pompe (âgés de un à sept mois) et qui recevaient 20 mg/kg (par perfusion durant environ quatre heures) ou 40 mg/kg (par perfusion durant environ 6,5 heures) de MYOZYME® toutes les deux semaines. La mesure de la concentration plasmatique de MYOZYME® était basée sur un dosage d'activité au moyen d'un substrat artificiel. L'exposition systémique était à peu près proportionnelle à la dose entre les doses de 20 à 40 mg/kg (voir le Tableau 9).

Tableau 9 : Paramètres pharmacocinétiques (moyenne ± É.-T.) après une seule perfusion de MYOZYME® (AGLU01602)

Paramètre pharmacocinétique	20 mg/kg (n = 5)	40 mg/kg (n = 8)
C_{max} (mcg/mL)	162 ± 31	276 ± 64
ASC_{∞} (mcg-h/mL)	811 ± 141	1781 ± 520
CL (mL/h/kg)	25 ± 4	24 ± 7
Volume à l'état d'équilibre (mL/kg)	96 ± 16	119 ± 28
$t_{1/2}$ (h)	2,3 ± 0,4	2,9 ± 0,5

REMARQUE : À l'exception de la Cmax, les paramètres pharmacocinétiques présentés dans ce tableau ont été estimés en comparant un modèle à deux compartiments, avec élimination du compartiment central, aux données observées.

La pharmacocinétique de MYOZYME® a également été évaluée dans un autre essai (AGLU01702) chez 14 patients atteints de la maladie de Pompe infantile (âgés de six mois à 3,5 ans) et qui recevaient 20 mg/kg de MYOZYME® par perfusion de quatre heures environ toutes les deux semaines. Les paramètres pharmacocinétiques étaient identiques à ceux observés dans le groupe recevant 20 mg/kg au cours de l'essai portant sur des patients âgés de un à sept mois.

Parmi les 21 patients ayant été traités par MYOZYME® au cours des essais AGLU01602 et AGLU01702 et pour qui des données concernant la pharmacocinétique et le titre d'anticorps pour la 12e étaient disponibles, 19 ont développé des anticorps anti- MYOZYME®.
Cinq patients dont le titre d'anticorps était $\geq$ 12 800 à la 12e semaine ont présenté une augmentation moyenne de la clairance de 50 % (entre 5 % et 90 %) entre la 1re et la 12e semaine. Les 14 autres patients dont le titre d'anticorps était < 12 800 à la 12e semaine avaient des valeurs de clairance moyenne identique pour la 1re et la 12e semaine.

La pharmacocinétique de l'alglucosidase alpha a été étudiée au cours d'une analyse de population portant sur 32 patients atteints de la maladie de Pompe tardive et provenant de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo (AGLU02704), dont l'âge était compris entre 21 ans et 70 ans et qui recevaient des administrations de 20 mg/kg de MYOZYME® une semaine sur deux. La mesure de la concentration plasmatique en alglucosidase alpha était basée sur un dosage de l'activité réalisé au moyen d'un substrat artificiel. L'ASC et la Cmax étaient identiques à la visite des semaines 0, 12 et 52, ce qui indique que la pharmacocinétique de l'alglucosidase alpha n'est pas fonction du temps (Tableau 10).

Tableau 10 : Pharmacocinétique de l'alglucosidase alpha après une dose unique et après 12 et 52 semaines de traitement (AGLU02704)

Paramètre	Semaine 0	Semaine 12	Semaine 52
Cmax (mcg/mL)	385 ± 106	349 ± 79	370 ± 88
ASC(0-∞) (mcg*h/mL)	2672 ± 1140	2387 ± 555	2700 ± 1000
CL (mL/h)	633 ± 175	700 ± 244	645 ± 198
Volume à l'état d'équilibre (L)	69 ± 92	70 ± 91	70 ± 92
Demi-vie effective(h)	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,3	2,5 ± 0,4

Aucun élément probant n'indiquait que les anticorps IgG anti-alglucosidase alpha influaient sur la pharmacocinétique. Au cours de l'étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo (AGLU02704), 5 patients testés positifs pour l'inhibition du captage cellulaire de l'enzyme présentaient une clairance moyenne plus élevée, une ASC moyenne inférieure et une Cmax moyenne plus faible (voir la section **RÉACTIONS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Maladie de Pompe de forme tardive, Immunogénicité**).

Effets des anticorps

La plupart des patients ayant reçu des perfusions de MYOZYME® avaient développé des anticorps à l'alglucosidase alpha à la 12e semaine.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver MYOZYME® (alglucosidase alpha) au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F). NE PAS CONGELER NI AGITER. NE PAS UTILISER MYOZYME® après la date de péremption indiquée sur le flacon.

MYOZYME® ne contient pas d'agents de conservation. Appliquer des règles d'asepsie strictes pour la reconstitution des flacons et leur dilution dans le sac à perfusion. Diluer immédiatement les flacons reconstitués. L'administration des sacs à perfusion contenant MYOZYME® dilué doit débuter sans attendre (dans les trois heures). Lorsqu'une utilisation immédiate n'est pas possible, il a été montré que MYOZYME® demeurait stable physiquement et chimiquement jusqu'à 24 heures à une température de 2 à 8 °C (36 et 46 °F), à condition qu'une technique aseptique ait été appliquée à toutes les étapes de la reconstitution.

Placer la solution de MYOZYME® reconstituée et diluée à l'abri de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYOZYME® (alglucosidase alpha) est prévu pour administration intraveineuse en perfusions. Il se présente sous forme de lyophilisat ou de poudre stérile apyrogène de couleur blanche à blanc cassé devant être reconstitué avec 10,3 mL d'eau stérile pour injection, USP. Chaque flacon de 50 mg contient 52,5 mg d'alglucosidase alpha, 210 mg de mannitol, 0,5 mg de polysorbate 80, 9,9 mg de phosphate de sodium dibasique heptahydraté, 31,2 mg de phosphate de sodium

monobasique monohydraté. Après reconstitution selon le mode d'emploi, chaque flacon contient 10,5 mL de solution reconstituée et un volume extractible total de 10 mL à raison de 5,0 mg/mL d'alglucosidase alpha.

MYOZYME® ne contient aucun agent de conservation. Chaque flacon est destiné à un usage unique.

MYOZYME®est fourni dans des flacons de verre transparent de type I, d'une capacité de 20 mL (cc), à usage unique. Chaque flacon est fermé au moyen d'un bouchon de butyle siliconé tenu en place par un col d'aluminium surmonté d'une capsule de plastique amovible de couleur bleu roi.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Alglucosidase alpha

Nom chimique : Alpha glucosidase acide recombinante humaine
Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{4490}H_{6818}N_{1197}O_{1299}S_{32}$
99 377 daltons (à l'exclusion de la masse des hydrates de carbone)

Propriétés physicochimiques : L'alglucosidase alpha est une glycoprotéine dont la masse calculée est de 99 377 daltons (à l'exclusion de la masse des hydrates de carbone). Sa séquence d'acides aminés est identique à une forme de GAA rencontrée communément chez l'homme. La protéine recombinée contient sept sites de glycosylation liés à l'asparagine.

L'alglucosidase alpha contient également 13 résidus de cystéine, dont 12 sont liés par un pont disulfure. L'alglucosidase alpha a une activité spécifique de 3-5 U/mg (une unité est définie comme la quantité d'activité qui entraîne l'hydrolyse d'1 µmol/min de substrat synthétique dans les conditions où est effectué le dosage).

Formule développée :

Figure 1 : Formule développée de MYOZYME®

Caractéristiques du produit
MYOZYME® (alglucosidase alpha) est prévu pour une administration en perfusion intraveineuse. Il se présente sous forme de lyophilisat ou de poudre stérile apyrogène de couleur blanche à blanc cassé devant être reconstitué avec 10,3 mL d'eau stérile pour injection, USP. Chaque flacon de 50 mg contient 52,5 mg d'alglucosidase alpha, 210 mg de mannitol, 0,5 mg de polysorbate 80, 9,9 mg de phosphate de sodium dibasique heptahydraté, 31,2 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté. Après reconstitution selon le mode d'emploi, chaque flacon contient 10,5 mL de solution reconstituée et un volume extractible total de 10 mL à raison de 5,0 mg/mL d'alglucosidase alpha.

MYOZYME® ne contient aucun agent de conservation. Chaque flacon est destiné à un usage unique.

Inactivation virale
L'innocuité virale de MYOZYME® est confirmée à la fois par la sélection et la qualification des fournisseurs, l'analyse des matières premières, les études de caractérisation des banques de cellules, la confirmation de la capacité du processus de purification d'éliminer et d'inactiver les virus, et les essais habituels en cours de fabrication.

ESSAIS CLINIQUES

La maladie de Pompe est une affection hétérogène qui varie selon l'âge d'apparition, la vitesse d'évolution de la maladie et l'étendue de l'atteinte des organes. Elle est traditionnellement décrite par les médecins comme étant soit de forme infantile, soit de forme tardive, en fonction de l'âge auquel les premiers signes et symptômes apparaissent. Sur les trois principaux essais étudiant l'efficacité de MYOZYME® dans le traitement de la maladie de Pompe, deux (AGLU01602 n = 18 et AGLU017012 n = 21) portaient sur des patients atteints de la forme traditionnellement qualifiée d'infantile et un (AGLU02704 n = 90) portaient sur des patients atteints de la forme traditionnellement qualifiée de tardive.

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

Tableau 11 : Résumé des données démographiques sur les patients patients qui concerne les essais cliniques selon des indications précises

N° de l'essai de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Population : maladie de Pompe infantile					
AGLU01602	Étude randomisée, multicentrique ouverte, sur l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'établissement des doses de MYOZYME®.	MYOZYME®; 20 mg/kg une semaine sur deux ou 40 mg/kg une semaine sur deux; IV; 52 semaines	18	4,6 mois (1,2 à 6,1 mois)	11H/7F
AGLU01702	Étude ouverte, multicentrique et randomisée, portant sur l'innocuité, l'efficacité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de MYOZYME®	MYOZYME®; 20 mg/kg une semaine sur deux; IV; les patients ont reçu un minimum d'1 perfusion et un maximum de 85 perfusions (jusqu'à 168 semaines de traitement)	21	15,7 mois (3,7 à 43,1 mois)	10H/11F
Population : maladie de Pompe tardive					
AGLU02704	Étude randomisée, multicentrique, internationale et réalisée en double insu contre placebo sur la sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique de MYOZYME®	MYOZYME® ou placebo; 20 mg/kg une semaine sur deux; IV; 78 semaines	Myozyme : 60 Placebo : 30	45,3 ans (15,9 à 70,0 ans) 42,6 ans (10,1 à 68,4 ans)	34H/26F 11H/19F

Maladie de Pompe infantile

L'innocuité et l'efficacité de MYOZYME® (alglucosidase alpha) a été évaluée au cours d'un essai clinique pivot randomisé, ouvert, avec sujets témoins historiques (AGLU01602), portant sur 18 patients atteints de la forme infantile et âgés de six mois au plus au moment de l'instauration du traitement. Aucun des patients n'avait jusqu'alors bénéficié d'une enzymothérapie substitutive. Les patients ont reçu 20 mg/kg ou 40 mg/kg de MYOZYME® toutes les deux semaines pendant 52 semaines.

L'objectif principal de l'étude pivot était de déterminer la proportion de patients vivants et sans ventilation assistée effractive à l'âge de 18 mois par rapport à la survie à l'âge de 18 mois au sein d'une cohorte historique de patients atteints de la maladie de Pompe ne recevant pas de traitement. Après 52 semaines, les patients traités par MYOZYME® bénéficiaient d'une survie sans ventilation assistée effractive prolongée (83,3 % [95 % IC 66,1–100]) par rapport à la survie au sein de la cohorte historique non traitée (1,9 % [95 % IC 0,0–5,5]).
Voir le **Tableau 12** et la **Figure 2**.

Tableau 12 : Principal paramètre d'efficacité chez les patients atteints de la forme infantile (AGLU01602)

Proportion de patients traités vivants sans ventilation assistée effractive à l'âge de 18 mois				
Dose	**N**	**Patients vivants sans ventilation assistée effractive**	**Patients ignorés[1]**	**Estimation de la proportion et IC de 95 %[2]**
Ensemble	18	13	2	83,3 % (66,1, 100)
20 mg/kg	9	8	0	88,9 % (68,4, 100)
40 mg/kg	9	5	2	77,8 % (50,6, 100)
Proportion de patients vivants à l'âge de 18 mois chez les sujets témoins historiques				
N		**Nombre de patients vivants**	**Estimation de la proportion et IC de 95 %[3]**	
61		1	1,9 % (0,0, 5,5)	

1 Les patients dont l'âge était inférieur à 18 mois après les 52 semaines de traitement par MYOZYME® ont été ignorés dans l'analyse

2 Analyse Kaplan-Meier du temps écoulé avant le recours à la ventilation assistée effractive ou le décès

3 Analyse Kaplan-Meier du temps de survie

Figure 2 : Estimation de Kaplan-Meier du temps écoulé avant le recours à la ventilation assistée effractive ou le décès chez les patients atteints de la forme infantile (AGLU01602)

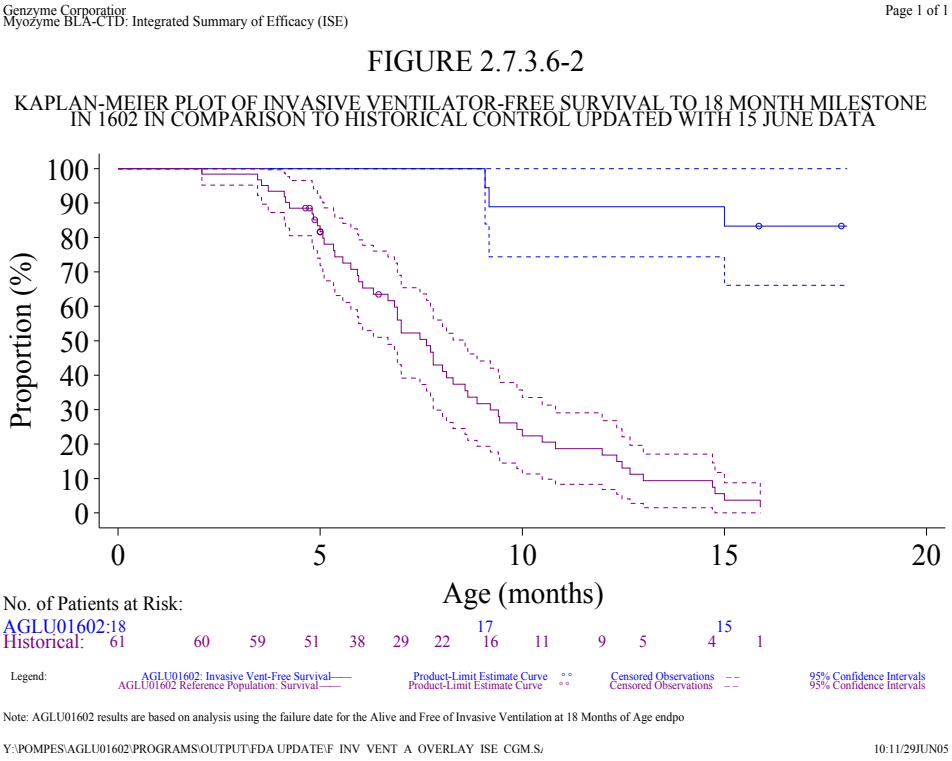

Figure 2 :
Genzyme Corporation
MYOZYME® BLA-CTD : Synthèse intégrée de l'efficacité (SIE)

Proportion (%) vs. Âge (mois)

Nombre de patients qui présentent un risque :
AGLU01602 : 18
Témoins historiques

Légende :	AGLU01602 : Survie sans ventilation assistée effractive	Courbe d'estimation des limites du produit	Observations ignorées	Intervalles de confiance de 95 %
	AGLU01602 Population comparée : Survie	Courbe d'estimation des limites du produit	Observations ignorées	Intervalles de confiance de 95 %

Remarque : Les résultats de l'étude AGLU01602 sont tirés de l'analyse qui utilise la date de défaillance pour le critère « survie sans ventilation assistée à l'âge de 18 mois ».

Les risques relatifs, les intervalles de confiance de 95 % pour les risques relatifs et les valeurs p sont indiqués au Tableau 13. Ces résultats apportent la preuve que le traitement avec MYOZYME® confère un avantage (rapport des risques < 1) par rapport aux sujets témoins historiques. Ces résultats comprennent des informations obtenues jusqu'à la fin de l'étude.

Tableau 13 : Résultats de l'étude AGLU01602 (forme infantile) au moyen du modèle de régression de Cox

Patients traités	Sujets témoins historiques	Critère	Risque relatif des effets du traitement	Intervalle de confiance de 95 %	valeur *p*
N = 18	N = 61	Survie	0,01	(0,00, 0,10)	< 0,0001
		Survie sans ventilation assistée effractive	0,08	(0,03, 0,21)	< 0,0001
		Survie sans ventilation assistée	0,12	(0,05, 0,29)	< 0,0001

Remarque : Les résultats proviennent d'une analyse de régression des risques proportionnels de Cox qui intègre le traitement comme covariable variant en fonction du temps ainsi que l'âge au moment du diagnostic et de l'apparition des symptômes. Les résultats concernant la survie sans ventilation assistée effractive et la survie sans ventilation assistée donnent une estimation très conservatrice de l'effet du traitement par MYOZYME® car seuls les décès peuvent être utilisés comme critère dans le groupe de sujets témoins historiques non traités.

Un second essai clinique ouvert (AGLU01702) a également évalué l'innocuité et l'efficacité de MYOZYME® chez 21 patients atteints de la maladie de Pompe infantile et âgés de 3,7 mois à 43,1 mois au moment de l'instauration du traitement. Les patients ont reçu 20 mg/kg de MYOZYME® une semaine sur deux pendant 52 semaines. Les patients ont reçu un minimum de 1 perfusion et un maximum de 85 perfusions (168 semaines de traitement) de MYOZYME®. Le principal critère d'efficacité était la survie des patients pendant toute la durée du traitement avec MYOZYME®. Quinze patients étaient en vie au moment de l'arrêt ou à la fin de l'étude. Aucun des décès n'était lié au traitement avec MYOZYME®. L'estimation de probabilité de survie de Kaplan-Meier était de 76,2 % à la 52^{e} semaine et de 71,1 % à la 104^{e} semaine, et l'estimation binomiale de la survie à la fin de l'étude était de 71,4 %.

Le Tableau 14 récapitule les résultats du temps de survie pour les 21 patients traités dans l'étude AGLU01702 par rapport au groupe de sujets témoins historiques non traités, obtenus au moyen du modèle de Cox de régression proportionnelle du risque. Dans cette analyse, il est apparu que MYOZYME® diminuait le risque de décès de 79 % (risque relatif 0,209, IC de 95 % : 0,083, 0,524).

Tableau 14 : Résultats de l'étude AGLU01702 (forme infantile) obtenus au moyen du modèle de régression de Cox

Patients traités	Sujet témoin historique	Critère	Risque relatif des effets du traitement	Intervalle de confiance de 95 %	valeur *p*
N = 21	N = 84	Survie	0,209	(0,083, 0,524)	0,0009

Remarque : Les résultats proviennent d'une analyse de Cox de régression proportionnelle du risque qui intègre le traitement comme covariable variant en fonction du temps ainsi que l'âge au moment du diagnostic et de l'apparition des symptômes.

Les bénéfices cliniques de MYOZYME® chez les patients sous ventilation assistée n'ont pas été clairement établis. Au cours des 12 premiers mois de traitement, trois des 18 patients traités par MYOZYME® dans l'étude AGLU01602 ont nécessité une ventilation assistée effractive (17 %, avec un intervalle de confiance de 95 %, de 4 % à 41 %) et aucun décès n'est survenu. Lors de la poursuite du traitement au-delà des 12 mois, quatre autres patients ont nécessité une ventilation assistée effractive après avoir reçu MYOZYME® pendant 13 à 18 mois; deux de ces

quatre patients sont décédés après le 14e et le 25e mois de traitement et après 11 jours et 7,5 mois sous ventilation assistée effractive, respectivement. La survie sans ventilation assistée effractive chez les patients traités par MYOZYME® dans cette étude était nettement supérieure aux résultats escomptés d'après le faible taux de survie chez les patients servant de témoins historiques. Au terme de 52 semaines de traitement avec MYOZYME® dans l'étude AGLU01702, le taux de survie sans ventilation pour 16 patients qui étaient sans ventilation assistée effractive au départ était de 62,5 % (IC de 95 % [35,4, 84,8]). Parmi ces patients, quatre sont décédés avant la 52e semaine et deux ont dû être placés sous ventilation assistée. Au cours des 52 semaines suivantes, un autre de ces patients est décédé, un patient a dû être placé sous ventilation assistée et un patient a quitté l'étude. Le taux de survie sans ventilation était donc de 46,7 % à la 104e semaine et de 43,8 % à la fin de l'étude.

D'autres paramètres d'efficacité, comprenant la fonction motrice, l'état cardiaque et la croissance, ont été évalués au cours des études AGLU01602 et AGLU01702. Ces mesures paramétriques incluaient des évaluations après levée d'insu de la fonction motrice à l'aide de l'échelle d'évaluation de la fonction motrice du nourrisson « Alberta Infant Motor Scale » (AIMS) (AGLU01602 et AGLU01702) et/ou de l'échelle d'évaluation du développement moteur « Peabody Development Motor Scale » (PDMS-2) (AGLU01702 uniquement). L'AIMS offre une mesure de la performance motrice du nourrisson au moyen de l'évaluation de la maturation motrice des bébés jusqu'à l'âge de 18 mois et a été validée par comparaison avec des bébés normaux et en bonne santé. L'échelle PDMS-2 (Folio, 2000, *Peabody Developmental Motor Scales: 2nd Edition*), qui mesure les compétences motrices globales et fines chez le nouveau-né jusqu'à l'enfant de six ans, a été principalement utilisée chez les patients âgés de plus de 18 mois. Les indices échocardiographiques de cardiomyopathie ont été mesurés comme une modification de la masse ventriculaire gauche (MVG). La croissance a été estimée constante ou supérieure si les percentiles du poids et de la taille ajustés pour l'âge et le sexe des patients (les percentiles ont été calculé au moyen des courbes de croissance du CDC/NCHS; Kuczmarski, 2000, *Advance data from vital and health statistics; no. 314*) avaient augmenté et/ou étaient restés au-dessus du troisième percentile pendant le traitement.

Fonction motrice

Dans l'étude AGLU01602, des gains de la fonction motrice évalués par l'échelle AIMS ont été constatés chez 13 patients. Chez la majorité des patients, la fonction motrice était fortement en retard par rapport à des nourrissons normaux d'âge comparable. On ignore quel est l'effet continu dans le temps du traitement par MYOZYME® sur la fonction motrice. Deux patients sur neuf qui présentaient un gain de la fonction motrice après 12 mois de traitement par MYOZYME® et qui faisaient l'objet d'un suivi ont fini par régressé en dépit de la poursuite du traitement.

Étant donné la grande disparité des âges au début du traitement lors de l'étude AGLU01702 (de 3,7 à 43,1 mois), deux instruments ont été utilisés pour évaluer la fonction motrice. Treize des 21 patients (61,9 %) avaient des gains mesurables aux épreuves administrées (compétences motrices globales et fines AIMS et/ou PDMS-2), établis par l'augmentation des scores bruts et des scores pour un âge équivalent par rapport au départ. Les autres patients (8 sur 21, 38,9 %) n'ont bénéficié d'aucun gain mesurable lors de ces évaluations de la motricité.

État cardiaque

Dans l'étude AGLU01602, les modifications de l'indice de masse ventriculaire gauche (IMVG), une mesure de la bioactivité, entre le départ le 12e mois, ont été mesurées au moyen d'une échographie. Les 15 patients qui avaient passé une échographie au départ ainsi qu'au 12e mois présentaient tous une diminution de leur IMVG (diminution moyenne 118 g/m^2, fourchette entre 45 et 193 g/m^2). La magnitude de la diminution de l'IMVG n'était pas en corrélation avec la mesure du critère clinique de survie sans ventilation assistée.

Le traitement par MYOZYME® dans l'étude AGLU01702 a entraîné une diminution marquée de l'IMVG et des z-scores de MVG, ce qui concordait avec l'amélioration de la cardiomyopathie observée chez les patients traités par MYOZYME® au cours de l'étude AGLU01702. Dix-sept de ces 21 patients (81 %) de l'étude AGLU01702 ont présenté une amélioration ou une stabilisation du MVG normal entre la première et la dernière évaluation de l'étude. La baisse du MVG et de l'IMVG représentait un vrai changement (>2 erreurs-types) après 26 semaines de traitement. L'IMVG moyen avait diminué de 42 % à la 52e semaine et de 63 % à la 104e semaine. L'interprétation des résultats de la visite finale est ardue car ils incluent une exposition variable à MYOZYME®.

Croissance

Dans l'étude AGLU01602, 15 patients sur 18 (83,3 %) ont maintenu ou amélioré leur percentile de poids par rapport à leur âge (≥ au troisième percentile) pendant la période de traitement de 52 semaines. Les trois patients qui n'ont pas conservé un poids normal avaient un percentile de poids < 3 % avant le traitement par MYOZYME®. En outre, 15 des 16 patients (93,8 %), dont la taille avait été mesurée au départ, ont conservé un percentile de taille corporelle normal pour leur âge durant la période de traitement de 52 semaines.

Le poids et la taille ont également été mesurés à intervalles réguliers pendant toute la durée de l'étude AGLU01702. Le percentile du poids par rapport à l'âge de 12 patients sur 15 (80,0 %) qui avaient été évalués à plusieurs reprises jusqu'à la 12e semaine au moins était resté constant ou s'était amélioré (≥ au troisième percentile) entre le départ et la 52e semaine (ou jusqu'à la dernière évaluation disponible), tandis que le percentile de la taille par rapport au poids de 13 patients sur 14 (92,8 %) était resté constant ou s'était amélioré à la 52e semaine ou à la dernière évaluation. En dépit de l'évolution avancée de leur maladie au départ, 17 patients sur 21 (81 %) présentaient une stabilisation des valeurs de poids par rapport à l'âge au-dessus du 3e percentile à la dernière évaluation (*Semaine 4-168*); 19 patients sur 21 (90 %) présentaient une stabilisation des valeurs de taille par rapport à l'âge au-dessus du 3e percentile à la dernière évaluation (*Semaine 4-168*).

Maladie de Pompe de forme tardive

La sécurité et l'efficacité de MYOZYME® ont été évaluées lors d'une étude randomisée, réalisée en double insu contre placebo (AGLU02704), sur 90 patients (45 hommes, 45 femmes) atteints de la maladie de Pompe tardive, dont l'âge était compris entre 10 et 70 ans à

l'instauration du traitement. Aucun patient n'avait déjà reçu de traitement enzymatique substitutif. Les patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir 20 mg/kg de MYOZYME® (n = 60) ou un placebo (n = 30) une semaine sur deux pendant 78 semaines (18 mois). Avant le début du traitement, tous les patients étaient ambulatoires (certains avaient besoin de dispositifs d'aide à la marche), ils ne nécessitaient pas d'assistance ventilatoire effractive ou non effractive pendant la veille en position assise et le dos droit, et leur capacité vitale forcée (CVF) était comprise entre 30 et 79 % de la valeur prévue en position assise. L'étude excluait les patients qui n'étaient pas capables de parcourir 40 mètres en marchant pendant 6 minutes ou de réaliser les tests des fonction pulmonaire et musculaire nécessaires.

Au total, 81 patients sur 90 ont suivi l'étude jusqu'à son terme. Sur les 9 patients l'ayant quitté, 5 appartenaient au groupe MYOZYME® et 4 au groupe placebo. Trois patients ont quitté l'étude en raison d'un événement indésirable, 1 patient du groupe MYOZYME® est décédé pendant l'étude pour des raisons n'ayant aucun lien avec le MYOZYME®, 4 patients ont quitté l'étude pour continuer leur traitement avec un produit disponible dans le commerce et 1 patient a quitté l'étude pour des raisons personnelles. Sur les 3 patients qui ont quitté l'étude à cause d'événements indésirables, 2 étaient dans le groupe MYOZYME® et 1 dans le groupe placebo.

Les évaluations du paramètre d'efficacité co-principal reposaient sur la distance parcourue à la marche (mètres) en 6 minutes (test de marche de 6 minutes, TM6) et le % de CVF prévu en position assise.

Le changement total par rapport aux valeurs avant traitement a été examiné pendant toute la durée de l'étude au moyen d'un modèle d'analyse de covariance (ANCOVA).

Après 78 semaines, les patients traités par MYOZYME® bénéficiaient d'une stabilisation de la fonction pulmonaire, mesurée par le % de CVF prévu et l'amélioration de la distance parcourue en marchant, mesurée par le TM6, par rapport aux patients traités avec un placebo (Tableau 15). L'estimation du % de CVF moyenne prévu a augmenté de 1,20 % pour les patients du groupe MYOZYME® et a diminué de 2,20 % pour les patients du groupe placebo. Ceci indique un effet statistiquement significatif du traitement avec MYOZYME® de 3,40 % (p = 0,0055). L'estimation de la distance moyenne parcourue en 6 minutes a augmenté de 25,13 mètres pour les patients du groupe MYOZYME® et a diminué de 2,99 mètres pour les patients du groupe placebo. Ceci indique un effet statistiquement significatif du traitement avec MYOZYME® de 28,12 mètres (p = 0,0347). Il convient cependant de noter que chez 3 patients traités avec MYOZYME® sur les 4 ayant obtenu des performances élevées, l'amélioration de la distance moyenne parcourue à la marche lors du TM6 était supérieure aux attentes (194 mètres).

Tableau 15 : Changement des paramètres d'efficacité pour le groupe placebo dans l'étude sur les patients atteints de la forme tardive (AGLU02704)

		MYOZYME® (N = 60)	Placebo (N = 30)
Capacité vitale forcée (pourcentage prévu par rapport à la normale)			
Base de référence avant traitement	Moyenne ± é.t.	55,43 ± 14,44	53,00 ± 15,66
78e semaine/Dernière observation	Moyenne ± é.t.	56,67 ± 16,17	50,70 ± 14,88
Estimation du changement entre la base de référence et la 78e semaine/Dernière observation (ANCOVA)	Moyenne (IC à 95 %)	1,20* (-0,16, 2,57)	-2,20* (-4,12, -0,28)
Estimation de la différence du changement entre les groupes, de la base de référence à la 78e semaine / Dernière observation (ANCOVA)	Moyenne (IC à 95 %) valeur p	3,40* (1,03, 5,77) 0,0055	
Distance parcourue au test de marche de 6 minutes (mètres)			
Base de référence avant traitement	Moyenne ± é.t.	332,20 ± 126,69	317,93 ± 132,29
78e semaine/Dernière observation	Moyenne ± é.t.	357,85 ± 141,32	313,07 ± 144,69
Estimation du changement entre la base de référence et la 78e semaine/Dernière observation (ANCOVA)	Moyenne (IC à 95 %)	25,13* (10,07, 40,19)	-2,99* (-24,16, 18,18)
Estimation de la différence du changement entre les groupes, de la base de référence à la 78e semaine / Dernière observation (ANCOVA)	Moyenne (IC à 95 %) valeur p	28,12* (2,07, 54,17) 0,0347	

* Les estimations sont basées sur ANCOVA, avec ajustement pour les strates de randomisation et l'observation en base de référence

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Des souris GAA-KO ont été utilisées au cours du programme non clinique à titre de modèle murin de la maladie de Pompe. Les souris homozygotes à l'égard du gène codant la GAA inactivé sont dépourvues d'activité enzymatique et accumulent le glycogène d'une manière similaire à ce que l'on observe dans la forme humaine de la maladie de Pompe.

La dose et la posologie utilisées dans les études cliniques sont tirées des données pharmacodynamiques recueillies lors du programme non clinique. Une étude d'établissement des doses réalisées sur les modèles de souris GAA-KO et comprenant l'administration hebdomadaire de 0, de 20 et de 100 mg/kg de MYOZYME® (alglucosidase alpha) a permis d'observer un effet sur l'élimination du glycogène et une réponse dose-dépendante. Les doses plus élevées de MYOZYME® ont permis d'éliminer une proportion plus importante de glycogène stocké, en particulier dans le cœur. D'autres études non cliniques conduites à différentes doses sur le même modèle de souris GAA-KO ont montré que l'administration une semaine sur deux était tout aussi efficace qu'une administration hebdomadaire pour éliminer le glycogène stocké dans de nombreux tissus, y compris le cœur, le diaphragme et les quadriceps. Malgré quelques variations d'un muscle à un autre, les réponses similaires obtenues avec une administration hebdomadaire et une administration une semaine sur deux militent en faveur d'un plus long intervalle. Deux études de déplétion/nouvelle accumulation de glycogène menées chez des souris GAA-KA avec MYOZYME® dosé à 100 mg/kg, la première après une administration unique et la seconde après

quatre administrations hebdomadaires, ont montré la persistance d'une déplétion en glycogène 14 à 21 jours après l'administration. Ces deux études indiquent qu'un intervalle de deux semaines entre les administrations coïncide avec le point le plus bas du substrat après la dernière administration. Cette observation suggère que plusieurs administrations espacées de deux semaines seraient optimales pour maintenir la déplétion du substrat. Elle favorise donc un mode d'administration clinique qui repose sur des intervalles de 14 jours.

Une étude pharmacologique d'innocuité réalisée chez le chien pour évaluer les effets de MYOZYME® sur le système cardiovasculaire et pulmonaire n'a révélé aucun effet clinique sur les plans de l'électrocardiogramme, de la fréquence cardiaque, de la fréquence respiratoire et de la pression artérielle. Bien qu'aucune étude d'innocuité pharmacologique approfondie n'ait encore été menée sur l'ensemble des systèmes et organes vitaux chez le chien, l'expérience clinique acquise à ce jour n'a révélé l'existence d'aucun problème significatif lorsque MYOZYME® est administré par voie intraveineuse. MYOZYME® est en outre peu susceptible de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'entraîner l'apparition d'effets sur le SNC.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité ont été élaborées pour établir une dose maximale tolérée ainsi qu'un profil d'innocuité chez la souris, le rat, le chien et le singe Cynomolgus. Deux études de toxicité aiguë à administration unique chez le rat et le chien, deux études de toxicité subchronique à administration répétée chez le rat, une étude de toxicité subchronique à administration répétée chez la souris et deux études de toxicité chronique à administration répétée chez le singe Cynomolgus ont été conduites pour évaluer l'innocuité de MYOZYME® (alglucosidase alpha) administré en intraveineuse (IV). De plus, deux études de toxicité sur la reproduction ont été réalisées chez la souris pour évaluer l'effet de MYOZYME® sur la fertilité, le développement précoce de l'embryon et le développement embryonnaire et fœtal.

Étant donné que MYOZYME® est une protéine humaine recombinante, et compte tenu de l'indication thérapeutique, du profil bénéfices-risques et de la taille restreinte cette population de patients dont la mortalité est significative, aucune étude n'a porté sur le potentiel mutagène et carcinogène de MYOZYME® dans le cadre du programme d'élaboration.

Tableau 16 : Présentation des études de toxicologie

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose (mg/kg) et mode d'adm.	Toxicité observée	Produit testé/N° de lot	Numéro de l'étude
Toxicité de l'adm. unique	I.V. (bolus)	Rat	1, 10 et 100 Adm. unique	Aucun effet toxique indésirable jusqu'à 100 mg/kg. La dose sans effet indésirable observé (DSEIO) est > 100 mg/kg.	MYOZYME® (60 L)/ Lot GW10124094	6354-134
	I.V. (bolus)	Chien	1, 10 et 100 Adm. unique	Un mâle et une femelle ayant reçu 10 mg/kg et deux mâles et une femelle ayant reçu 100 mg/kg ont eu des tremblements 60 minutes après l'injection. Aucun autre effet lié au traitement n'a été observé à ces doses.	MYOZYME® (60 L)/ Lot GW10124094	6354-132
Toxicité des adm. répétées (4 semaines)	I.V. (bolus)	Rat	1, 10 et 100 1 x / semaine pendant quatre semaines	Après la 3e adm. de 100 mg/kg de MYOZYME® au 15e jour, un mâle et une femelle présentaient des signes de réponse anaphylactique. En raison de ces réponses anaphylactiques, les animaux des trois groupes posologiques ont reçu une injection de 5 mg/kg de diphenhydramine au 15e puis au 22e jour. Ces réponses se sont reproduites après la 4e adm. dans tous les groupes posologiques. Les mâles ayant reçu 10 et 100 mg/kg de MYOZYME® présentaient une diminution du poids corporel et des modifications du poids corporel liées à la dose. Aucun autre effet lié au traitement n'a été observé. D'après les résultats, la DSEIO de MYOZYME® administrée en IV une fois par semaine pendant quatre semaines est > 10 mg/kg.	MYOZYME® (60 L)/ Lot GW10124094	6354-133

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose (mg/kg) et mode d'adm.	Toxicité observée	Produit testé/N° de lot.	Numéro de l'étude
Toxicité des adm. répétées (4 semaines)	IV (bolus)	Rat	1, 5, 10 et 50 pour MYOZYME® et Synpac rhGAA (4000 L) et 1, 10 et 25 pour Synpac rhGAA (2000 L) 1 x / semaine pendant quatre semaines	Des décès liés au traitement, résultant de réactions d'hypersensibilité, ont été observés à des doses ≥ 10 mg/kg pour MYOZYME® et Synpac 2000L et à des doses ≥ 5 mg/kg pour Synpac 2000L. Une augmentation de l'activité des enzymes hépatiques a été observée chez deux des 62 animaux ayant reçu MYOZYME®. La nécropsie a révélé la présence de lésions de l'estomac liées au traitement chez les rats ayant reçu MYOZYME® (à toutes les doses) et Synpac rhGAA 2000 et 4000L (aux doses > 1 mg/kg).	MYOZYME® (30 L/60 L)/ Lot GA028 Synpac rhGAA (4000 L)/ Lot E1585AM03 Synpac rhGAA (2000 L)/ Lot 105067	6354-140
Toxicité des adm. répétées (4 semaines)	IV (bolus)	Souris	1, 5, 10 et 100 pour MYOZYME® et Synpac rhGAA (4000 L) et 1, 10 et 25 pour Synpac rhGAA (2000 L) 1 x / semaine pendant quatre semaines	Une légère léthargie a été constatée chez quatre animaux après la 1e ou la 3e dose. La seule autre observation est une légère élévation de l'aspartate aminotransférase et de l'alanine aminotransférase chez deux femelles (une avait reçu 100 mg/kg de MYOZYME® et l'autre avait reçu 100 mg/kg de Synpac 4000L rhGAA). La DSEIO de MYOZYME® administrée aux souris une fois par semaine pendant quatre semaines est > 100 mg/kg.	MYOZYME® (30 L/60 L)/ Lot GA028 Synpac rhGAA (4000 L)/ Lot E1585AM03 Synpac rhGAA (2000 L)/ Lot 105067	02009

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose (mg/kg) et mode d'adm.	Toxicité observée	Produit testé/N° de lot.	Numéro de l'étude
Toxicité des adm. répétées (6 mois)	IV (perfusion)	Singe	4, 20 et 100 1 x / une semaine sur deux pendant 26 semaines	Aucune mort inattendue n'est survenue dans cette étude. La DSEIO de MYOZYME® administré par perfusion IV de 6 heures une semaine sur deux à des singes pour un total de 13 doses au minimum est > 100 mg/kg/dose.	MYOZYME® (160 L) / Lot 608341	6354-152
Toxicité des adm. répétées (3 mois)	IV (perfusion)	Singe	200 1 x / une semaine sur deux pendant 13 semaines	Un singe femelle est mort au 5e jour de l'étude. L'examen pathologique indiquait que la cause de la mort était très probablement la combinaison d'une insuffisance rénale et d'un collapsus cardiovasculaire provoqués par une embolie septique touchant plusieurs organes. Les observations faites avant l'instauration du traitement ont permis d'attribuer la mort à une infection bactérienne préexistante et non au produit testé. Tous les autres singes ont survécu jusqu'au sacrifice prévu. La dose sans effet observé (DSEO) de MYOZYME® administré par perfusion IV de 12 heures une semaine sur deux à des singes pour un total de sept doses est > 200 mg/kg/dose.	MYOZYME® (160 L)/ Lot 996793	6354-157

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose (mg/kg) et mode d'adm.	Toxicité observée	Produit testé/N° de lot.	Numéro de l'étude
Toxicité sur la reproduction (segment I)	IV (bolus)	Souris	10, 20 et 40 un jour sur deux pendant 9 semaines au minimum (mâles) et jusqu'au 7e-8e JG (femelles)	Trois morts inattendues sont survenues au cours de l'étude. Une souris mâle est morte au 12e jour de l'étude et une souris femelle a été retrouvée morte au 1er JG. Ces deux animaux appartenaient au groupe recevant la dose de 20 mg/kg. On pense que la cause de la mort de ces souris serait due à une réaction de type anaphylactique résultant de l'administration répétée de rhGAA et non d'une toxicité directement associée au produit testée. Une souris mâle recevant 40 mg/kg a été retrouvée morte au 53e jour. Étant donné que la mort de cette souris n'est pas survenue le jour d'une administration, on pense qu'elle serait due à des facteurs indéterminés qui pourraient avoir compromis l'état de santé général de cet animal et qu'elle n'est pas due à une réaction de type anaphylactique telle que celle observée chez les deux autres souris mortes de façon inattendue. Aucun signe de toxicité maternelle n'a été détecté. D'après les données issues des césariennes, la DSEO pour la viabilité embryonnaire et fœtale est de 40 mg/kg. Une diminution de la numération des spermatozoïdes de l'épididyme dans les groupes recevant des doses de 20 et 40 mg/kg et une augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes dans le groupe recevant 40 mg/kg ont été observées. Des diminutions de l'indice de fertilité dans les divers groupes (y compris le groupe des contrôles) ont été constatées et pourraient être attribuées au véhicule pharmaceutique ou à l'administration de diphenhydramine. D'après les observations cliniques de type anaphylactiques constatées dans les autres groupes posologiques, il apparaît que la DSEO pour les effets paternels et maternels est <10 mg/kg.	MYOZYME® (160 L)/ Lot 608341	6354-155

Type et durée de l'étude	Voie d'administration	Espèce	Dose (mg/kg) et mode d'adm.	Toxicité observée	Produit testé/N° de lot.	Numéro de l'étude
Toxicité sur la reproduction (fertilité des femelles)	IV (bolus)	Souris	10, 20 et 40 un jour sur deux jusqu'au 7e-8e JG (femelles uniquement)	Une femelle recevant 40 mg/kg a été retrouvée morte au 10e jour (jour de la 6e administration). La cause de la mort n'a pas pu être déterminée. Des signes cliniques ont été uniquement observés pendant la gestation (hyperactivité et position recroquevillée) et ont été associés au traitement par DPH. Aucun autre effet lié au traitement n'a été observé. La DSEO pour les indices de fertilité maternelle et pour la viabilité embryonnaire et fœtale est de 40 mg/kg.	MYOZYME® (160 L)/ Lot 1369017	6354-163
Toxicité sur la reproduction (segment II)	IV (bolus)	Souris	10, 20 et 40 mg/kg 1x / jour 6e-15e JG	Une augmentation du nombre moyen d'avortements spontanés post-implantation a été constatée dans le groupe recevant 40 mg/kg/jour, mais a été attribuée à une anomalie de la gestation (portée en mauvaise santé) et non à une augmentation générale de la résorption précoce ou tardive résultant du traitement par MYOZYME®. La DSEIO pour la toxicité maternelle et pour la viabilité et la croissance embryonnaire et fœtale ainsi que pour le développement fœtal (tératogénicité) chez la souris est de 40 mg/kg/jour.	MYOZYME® (160 L)/ Lot 751295	6354-153

JG = jour de gestation

RÉFÉRENCES

1. Amalfitano A, Bengur AR, Morse RP, Majure JM, Case LE, Veerling DL, et al. Recombinant human acid a-glucosidase enzyme therapy for infantile glycogen storage disease type II: results of a phase I/II clinical trial. Genet Med. 2001;3(2):132-8.

2. An Y, Young S, Kishnani P, et al. Glucose tetrasaccharide as a biomarker for monitoring the therapeutic response to enzyme replacement therapy for Pompe disease. Mol Genet Metabol. 2005;85(4):247-54.

3. Chen YT, Amalfitano A. Towards a molecular therapy for glycogen storage disease type II (Pompe disease). Mol Med Today. 2000;6(6):245-51.

4. Hagemans MLC, Hop WJC, Van Doorn PA, et al. Course of disability and respiratory function in untreated late onset Pompe disease. Neurology. 2006;66:581-583.

5. Hirschhorn R, Reuser A. Glycogen storage disease type II: acid alpha-glucosidase (acid maltase) deficiency. In: The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill;2001,3389-3420.

6. Kamphoven JH, de Ruiter MM, Winkel LP, Van den Hout HM, Bijman J, De Zeeuw CI, et al. Hearing loss in infantile Pompe's disease and determination of underlying pathology in the knockout mouse. Neurobiol Dis. 2004;16(1):14-20.

7. Kishnani PS, Goldenberg PC, DeArmey SL, Heller J, Benjamin D, Young S, Bali D, Smith SA, Li JS, Mandel H, Koeberl D, Rosenberg A, Chen Y-T, Cross-reactive immunologic material status affects treatment outcomes in Pompe disease infants, Mol.Genet, Metab. (2009), doi:10.1016/j.ymgme.2009.09.003

8. Raben N, Plotz P, Byrne BJ. Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). Curr Mol Med. 2002 Mar;2(2):145-66.

9. Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. Am J Respir Crit Care. 1997;155:1278 1282.

10. Slonim AE, Bulone L, Ritz S, Goldberg T, Chen A, Martiniuk F. Identification of two subtypes of infantile acid maltase deficiency. J Pediatr. 2000;137(2):283-5.

11. Van den Hout H, Reuser AJ, Vulto AG, Loonen MC, Cromme-Dijkhuis A, van der Ploeg AT. Recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk in Pompe patients. Lancet. 2000;356(9227):397-8.

12. Van den Hout HM, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JA, Smit GP, Poll-The BT, et al. The natural course of infantile Pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. Pediatrics. 2003;112(2):332-40.

13. Winkel LPF, Van den Hout JMP, Kamphoven JHJ, Disseldorp JAM, Remmerswaal M, Arts WFM, et al. Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe's disease: A three year follow up. Ann Neurol. 2004;55:495-502.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

MYOZYME®
alglucosidase alpha

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de MYOZYME® et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYOZYME®. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
MYOZYME® sert à traiter les personnes chez qui un diagnostic de maladie de Pompe a été confirmé. Il a été démontré que MYOZYME® améliore la survie sans ventilation assistée chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe infantile. Il a également été montré que MYOZYME® stabilise le % de capacité vitale forcée prévu chez les patients atteints de la maladie de Pompe tardive. La survie sans ventilation n'a pas été évaluée chez les patients atteints de la maladie de Pompe tardive.

Les effets de ce médicament :
Les personnes atteintes de la maladie de Pompe ont des taux faibles d'une enzyme appelée α-glucosidase. Cette enzyme aide l'organisme à contrôler les taux de glycogène (un type de glucide). Le glycogène apporte de l'énergie à l'organisme, mais dans la maladie de Pompe, son taux peut être trop élevé.

MYOZYME® est une enzyme artificielle appelée alglucosidase alpha, qui est capable de remplacer l'enzyme naturelle déficiente dans la maladie de Pompe.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :
N'utilisez pas MYOZYME® si vous présentez une allergie (hypersensibilité) à l'alglucosidase alpha ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

L'ingrédient médicinal est :
L'alglucosidase alpha

Les ingrédients non médicinaux importants sont :
Mannitol, phosphate de sodium dibasique heptahydraté, phosphate de sodium monobasique monohydraté, polysorbate 80.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consulter la Partie I de la monographie de produit.

Les formes posologiques sont :
MYOZYME® 50 mg est présenté sous forme de lyophilisat stérile pour perfusion intraveineuse à reconstituer.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes :

Ne pas utiliser MYOZYME® si vous êtes gravement allergique à l'alglucosidase alpha ou à l'un des composants du produit.

Si vous êtes traité(e) par MYOZYME®, il est possible que vous manifestiez une réaction associée aux perfusions, définie comme tout effet secondaire lié qui survient durant la perfusion ou au cours des deux heures qui suivent la perfusion. Des cas de réactions allergiques menaçant le pronostic vital, y compris de choc anaphylactique, ont été observés chez les patients lors des perfusions de MYOZYME®. Lors de l'administration de MYOZYME®, prévoir des mesures d'assistance médicale appropriées en raison du risque de réactions sévères aux perfusions.

Les personnes atteintes d'une maladie sous-jacente aiguë (p. ex. : fièvre, pneumonie ou septicémie [infection sévère], respiration sifflante/difficulté à respirer, insuffisance cardiaque) au moment de la perfusion de MYOZYME® semblent présenter un risque plus grand de réaction aux perfusions. Il est important de prendre soigneusement en compte votre état clinique avant l'administration de MYOZYME®.

Des précautions doivent être observées lors de la réalisation d'une anesthésie générale chez les personnes atteintes de la maladie de Pompe infantile. Des cas d'arrêt cardiaque peropératoire suivant une induction anesthésique dans le cadre d'interventions effractives ont été rapportés; certains d'entre eux ont été fatals. L'existence d'une cardiomyopathie hypertrophique sévère chez une personne atteinte de la maladie de Pompe infantile augmente le risque de complications lors d'une anesthésie générale.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYOZYME® si :

- vous avez déjà été victime de réactions d'hypersensibilité ou anaphylactiques sévères à MYOZYME®;
- vous êtes allergique à ce médicament ou à ses composants, ou aux composants du contenant;
- vous êtes enceinte ou prévoyez de le devenir ou encore vous allaitez.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude formelle n'a été menée sur les interactions. Si vous prenez d'autres médicaments, veuillez en informer votre médecin étant donné le risque que ceux-ci entravent le captage de l'alglucosidase alpha.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :
La posologie recommandée de MYOZYME® est une dose de 20 mg/kg de poids corporel administrée toutes les deux semaines en perfusion intraveineuse.

Surdose :
Il n'existe aucune donnée concernant un surdosage de MYOZYME® pour des doses pouvant atteindre 40 mg/kg de poids corporel.

Dose oubliée :
Si vous avez manqué une perfusion de MYOZYME®, veuillez contacter votre médecin. Il est important que vous receviez vos perfusions à intervalles réguliers pour éviter l'accumulation de GAA. La dose mensuelle totale doit demeurer essentiellement la même.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tout médicament, MYOZYME® peut provoquer des effets secondaires bien que cela ne concerne pas tout le monde.

Les effets secondaires se sont principalement manifestés pendant ou peu de temps après l'administration du médicament (« effets liés à la perfusion »). Certains de ces effets secondaires liés à la perfusion se sont aggravés. Si vous présentez la moindre réaction de cette nature, veuillez **en informer immédiatement votre médecin**. Quel que soit le pré-traitement que vous avez reçu, il sera peut-être nécessaire de ralentir ou d'arrêter votre perfusion et vous devrez peut-être prendre d'autres médicaments pour traiter une réaction allergique.

Les réactions liées aux perfusions les plus significatives étaient notamment des réactions allergiques et des chocs allergiques après l'administration de MYOZYME®. D'autres réactions sévères liées aux perfusions comprenaient l'urticaire, les bruits respiratoires anormaux, l'accélération de la fréquence cardiaque, la difficulté à respirer, l'accélération de la respiration, le gonflement autour des yeux , l'élévation de la pression sanguine, la diminution de la concentration en oxygène dans le sang, et la fièvre, la crise cardiaque, les douleurs thoraciques, les douleurs abdominales, la diminution de la pression sanguine, l'essoufflement.

Certains patients ont présenté des effets secondaires liés à la perfusion sous la forme de symptômes pseudo-grippaux ou d'une combinaison d'événements comme de la fièvre, des frissons, des douleurs musculaires, des douleurs articulaires, des douleurs ou de la fatigue qui se sont prolongés pendant quelques jours après la fin de la perfusion.

Les réactions aux perfusions les plus fréquemment rencontrées et survenues chez au moins 5 % des patients comprenaient la fièvre, la diminution de la concentration en oxygène dans le sang, l'urticaire, les bouffées de chaleur, l'élévation de la fréquence cardiaque et l'exanthème.

Les observations peu fréquentes de réactions à médiation immunitaire qui ont été signalées chez des patients traités avec l'alglucosidase alpha comprenaient les douleurs articulaires, les lésions cutanées avec plaies ouvertes, la présence de protéines dans l'urine et les maladies rénales.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES (RÉACTIONS AUX PERFUSIONS), QUELLE FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet		Contactez votre médecin ou votre pharmacien
Fréquent (survenu chez ≥ 5 % des patients)	fièvre, diminution de la concentration en oxygène dans le sang, urticaire, bouffées de chaleur, accélération de la fréquence cardiaque, exanthème, tremblements, diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle, toux, accélération de la respiration, agitation, irritabilité, vomissements, gêne thoracique	oui
Peu fréquent (survenu chez < 5 % des patients)	transpiration abondante, marbrures, démangeaisons, exanthème, fièvre, pâleur, cyanose, nervosité, hauts-le-cœur, tremblements, douleur thoracique, sensation de boule pharyngée, gonflement de la langue	oui

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de MYOZYME®, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous choisissez l'administration de MYOZYME® au moyen d'un cathéter central, discutez avec votre médecin des complications potentielles rencontrées lors de l'utilisation de ce type de système d'administration.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

MYOZYME® doit être gardé au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), hors de la portée et de la vue des enfants. NE PAS CONGELER NI AGITER. NE PAS UTILISER MYOZYME® après la date de péremption indiquée sur le flacon.

Il est recommandé d'utiliser immédiatement MYOZYME® après l'avoir mélangé à de l'eau stérile. Toutefois, il est possible de le conserver pendant 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) et dans le noir.

Registre sur la maladie de Pompe
Genzyme informe tous les patients atteints de la maladie de Pompe de l'existence d'un registre établi dans le but d'acquérir une meilleure compréhension de la variabilité et de l'évolution de la maladie et de poursuivre la surveillance et l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des traitements par MYOZYME®. Tous les patients sont encouragés à participer et sont informés que leur participation peut entraîner un suivi à long terme. Des renseignements sur le programme du registre sont disponibles sur Internet à l'adresse www.pomperegistry.com ou par téléphone au 1-800-745-4447 (en anglais seulement).

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, en composant sans frais le 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à :
    Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse 0701D
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect™ Canada à www.healthcanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de santé, à l'adresse : www.genzyme.ca ou en contactant le promoteur, Genzyme Canada, au : 1-877-220-8918.

MYOZYME est une marque commerciale déposée de Genzyme Corporation.

Genzyme Canada, une division de Sanofi-Aventis Inc. a rédigé ce dépliant.

Date d'approbation : 09 juin 2014